



**You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Cyklotronowa produkcja i badanie radioizotopów stosowanych w diagnostyce i terapii medycznej

Author: Katarzyna Szkliniarz

Citation style: Szkliniarz Katarzyna. (2016). Cyklotronowa produkcja i badanie radioizotopów stosowanych w diagnostyce i terapii medycznej. Praca doktorska. Katowice: Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIwersytet ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Uniwersytet Śląski
Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii
Instytut Fizyki
im. Augusta Chełkowskiego



Katarzyna Szkliniarz

**Cyklotronowa produkcja i badanie
radioizotopów stosowanych w
diagnostyce i terapii medycznej**

Rozprawa Doktorska

Promotor: **prof. dr hab. Wiktor Zipper**

Promotor pomocniczy: **dr Barbara Kłos**

Katowice 2016

Autorka otrzymała wsparcie stypendialne w ramach projektu:
„DoktoRIS – Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska”
współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

Autorka otrzymała również wsparcie finansowe w ramach współpracy ze
Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego
z grantów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz ENSAR2 (European Nuclear
Science and Applications Research-2) i IAEA CRP (Coordinated Research Project).



Narodowe Centrum
Badań i Rozwoju



Podziękowania

Pragnę podziękować wszystkim, bez których niniejsza praca nie mogła by powstać.

Przede wszystkim mojemu promotorowi Panu prof. dr hab. Wiktorowi Zipperowi z Zakładu Fizyki Jądrowej i Jej Zastosowań, Instytutu Fizyki, Uniwersytetu Śląskiego za opiekę naukową, cenne uwagi i sugestie, przekazane mi umiejętności, zaangażowanie, ogromną życzliwość, szerokie dyskusje oraz wszelką pomoc i wsparcie jakie mi udzielił w czasie dotychczasowej współpracy, podczas studiów doktoranckich i pisanie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Dziękuję mojemu promotorowi pomocniczemu Pani dr Barbarze Kłos, za opiekę merytoryczną, cenne uwagi i sugestie podczas pisanie pracy doktorskiej oraz Panu dr hab. Adamowi Konefałowi z Zakładu Fizyki Jądrowej i Jej Zastosowań, Instytutu Fizyki, Uniwersytetu Śląskiego za pomoc w obliczeniach symulacyjnych programem GEANT4.

Szczególnie dziękuję Panu prof. dr hab. Jerzemu Jastrzębskiemu ze Środowiskowego Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego, liderowi zespołu produkcji radioizotopów medycznych, za możliwość uczestnictwa w projektach badawczo-naukowych, możliwość rozwoju i zdobywaniu umiejętności, za słowa uznania oraz cenne sugestie i wskazówki jakie otrzymałam podczas współpracy.

Bardzo gorąco dziękuję Wszystkim osobom zaangażowanym w badania, kolegom i koleżankom za udział i za pomoc w przygotowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów oraz w wykonaniu pomiarów w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów oraz Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku.

Szczególnie dziękuję:

*J. Choińskiemu, A. Jakubowskiemu, K. Kapinos, M. Kisielińskiemu,
M. Sitarz, A. Stolarz, A. Trzcińskiej, J. Wojtkowskiej.*

Dziękuję również Panu prof. dr hab. Krzysztofowi Ruskowi, dyrektorowi Środowiskowego Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego, za możliwość udziału w projektach naukowo-badawczych realizowanych w ŚLCJ UW.

Podziękowania kieruję również do najbliższych za okazane wsparcie i cierpliwość.

Spis treści

1	Wprowadzenie	1
1.1	Cel i zakres pracy	1
1.2	Streszczenie	2
1.3	Abstract	4
2	Historia	5
3	Produkcja radioizotopów	7
3.1	Metody produkcji radioizotopów do celów medycznych	8
3.1.1	Metoda reaktorowa	8
3.1.2	Metoda cyklotronowa lub akceleratorowa	12
3.2	Radiofarmaceutyk	14
3.2.1	Idealny radioizotop	15
3.2.2	Kontrola jakości radiofarmaceutyków	16
3.3	Fizyczne podstawy produkcji radioizotopów	17
3.3.1	Reakcje jądrowe	17
3.3.2	Przekrój czynny i funkcja wzbudzenia	18
3.3.3	Degradacja energii kinetycznej jonów wiązki cyklotronowej w materii	19
3.3.4	Wydajność produkcji radioizotopów podczas aktywacji grubych tarcz (TTY)	21
3.4	Czynniki wpływające na produkcję radioizotopów	25
4	Praktyczne aspekty naświetlania tarcz wiązkami z cyklotronów warszawskich	27
4.1	Naświetlania wiązkami z cyklotronów	27
4.2	Zbieranie widm promieniowania gamma aktywowanych tarcz	32
4.3	Wyznaczanie aktywności produkowanych radioizotopów oraz prądu wiązki aktywującej tarcze	36
4.4	Symulacje rozmycia energetycznego i przestrzennego wiązki protonów w tarczy „stackowej”	42
5	Wytwarzanie radioizotopów przy użyciu wiązek z cyklotronów warszawskich	46
5.1	Charakterystyka radioizotopu astatu ^{211}At	46
5.1.1	Aktywacja tarcz bizmutowych	49
5.1.2	Tarcze bizmutowe	49
5.1.3	Wyniki aktywacji tarcz bizmutowych	50

5.1.4	Dyskusja wyników aktywacji tarcz bizmutowych	54
5.1.5	Wyznaczenie energii wiązki cząstek alfa z pomiarów aktywności izotopów astatu ^{210}At i ^{211}At	55
5.2	Charakterystyka radioizotopów skandu (^{43}Sc , $^{44m,g}\text{Sc}$, ^{47}Sc)	58
5.2.1	Aktywacja tarcz wapniowych i potasowych	60
5.2.2	Tarcze wapniowe i potasowe	60
5.2.3	Wyniki aktywacji tarcz wapniowych i potasowych	62
5.2.4	Produkcja radioizotopu ^{43}Sc	64
5.2.5	Dyskusja wyników produkcji radioizotopu ^{43}Sc	71
5.2.6	Produkcja generatora <i>in vivo</i> $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$	72
5.2.7	Dyskusja wyników produkcji generatora <i>in vivo</i> $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$	76
5.3	Charakterystyka metastabilnego radioizotopu technetu ^{99m}Tc	80
5.3.1	Aktywacja tarcz molibdenowych	84
5.3.2	Tarcze molibdenowe	85
5.3.3	Wyniki aktywacji tarcz molibdenowych	86
5.3.4	Dyskusja wyników produkcji radioizotopu ^{99m}Tc	101
5.4	Charakterystyka radioizotopu selenu ^{72}Se i arsenu ^{72}As	103
5.4.1	Aktywacja tarcz germanowych	104
5.4.2	Tarcze germanowe	104
5.4.3	Wyniki aktywacji tarcz germanowych	105
5.4.4	Dyskusja wyników aktywacji tarcz germanowych	112
6	Kontrola jakości próbki aktynu ^{225}Ac	113
7	Podsumowanie i wnioski	119
	Bibliografia	121
	Dodatek	136

Rozdział 1

Wprowadzenie

Zwiększające się ryzyko zachorowań na nowotwory i postępujący za tym rozwój medycyny nuklearnej na Świecie, jak i w Polsce, stawiają coraz większe wymagania fizykom i chemikom zajmującym się produkcją radiofarmaceutyków. Poszukuje się skuteczniejszych i lepiej ukierunkowanych metod terapii i diagnozy medycznej z wykorzystaniem radiofarmaceutyków. Radiofarmaceutyki składają się z izotopu promieniotwórczego emitującego odpowiednie promieniowanie (terapeutyczne bądź diagnostyczne) oraz ligandu transportującego radioizotop w określone miejsce w organizmie pacjenta. Fizyka jądrowa odgrywa znaczącą rolę w produkcji radioizotopów, bez których stworzenie radiofarmaceutyków nie byłoby możliwe. Dobór odpowiednich parametrów aktywacji tarcz, przy użyciu wiązek z cyklotronów, odpowiednich materiałów tarczowych, na których w wyniku reakcji są wytwarzane radioizotopy, a także opracowanie metod minimalizacji zanieczyszczeń radioizotopowych są kluczowymi czynnikami dopuszczającymi radioizotopy do dalszych procesów produkcji radiofarmaceutyków.

1.1 Cel i zakres pracy

Tematem rozprawy doktorskiej jest wytwarzanie i badanie radioizotopów, które wykorzystywane są w medycynie nuklearnej do produkcji radiofarmaceutyków. Produkowanymi radioizotopami, z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa są: astat ^{211}At produkowany w reakcji na tarczy bizmutowej, wykorzystywany w Celowanej Terapii Cząstkami Alfa oraz radioizotopy wykorzystywane do badań PET. Radioizotopy skandu ^{43}Sc , ^{47}Sc , produkcja generatorów *in vivo* skandowych $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ oraz selenowo-arsenowych $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$, produkowanych w reakcjach na stabilnych izotopach tarcz wapniowych, potasowych oraz germanowych. Radioizotopem produkowanym przy użyciu wiązki protonów jest technet $^{99\text{m}}\text{Tc}$, wytwarzany w reakcji na tarczy molibdenowej, wykorzystywany w medycynie nuklearnej do badań diagnostycznych. Pobocznym celem rozprawy doktorskiej jest kontrola jakości aktywnego ^{225}Ac , otrzymanego ze źródła toru ^{229}Th , wykorzystanego do terapii glejaków mózgu.

Główne cele i zakres pracy doktorskiej to:

- Wyznaczenie optymalnych parametrów aktywacji tarcz do produkcji radioizotopów medycznych, przy jak najmniejszym udziale zanieczyszczeń radioizoto-

powych. Oszacowanie wytworzonych zanieczyszczeń oraz metody ich minimalizacji.

- Wyznaczenie i przebadanie optymalnych zakresów energetycznych aktywacji tarcz, w których produkowane są radioizotopy.
- Wyznaczenie wydajności produkcji radioizotopów wytwarzanych w reakcjach z izotopami grubych tarcz.

1.2 Streszczenie

Niniejsza rozprawa doktorska składa się z siedmiu rozdziałów oraz Dodatku, w których przedstawiono teoretyczne i eksperymentalne dane dotyczące zagadnienia produkcji radioizotopów, z wykorzystaniem wiązek jonów przyspieszanych w cyklotronach do zastosowań w medycynie nuklearnej. W pierwszej części pracy, we wstępie, przedstawiono rozwój tej dyscypliny naukowej, następnie opisano teoretyczne zagadnienia i podstawy produkcji radioizotopów medycznych, jak również dostępne metody ich produkcji. Druga część pracy to część doświadczalna, w której zaprezentowano wyniki przeprowadzonych eksperymentów dotyczących produkcji radioizotopów medycznych. Z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa pochodzącej z cyklotronu U200-P, do produkcji: radioizotopu astatu ^{211}At , radioizotopów skandu $^{43,47}\text{Sc}$ oraz produkcji generatorów *in vivo* $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ i $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$. A także z wykorzystaniem wiązki protonów z cyklotronu GE PETtrace i C30 do alternatywnej metody produkcji metastabilnego stanu radioizotopu technetu $^{99\text{m}}\text{Tc}$. W tej części opisano praktyczne aspekty produkcji radioizotopów z wykorzystaniem wiązek cząstek naładowanych z cyklotronów warszawskich. W kolejnym rozdziale przedstawiono wyniki aktywacji tarcz do produkcji radioizotopów. Produkcja każdego radioizotopu została podzielona na kilka podrozdziałów. W każdym z nich omówiono charakterystykę wytwarzanego radioizotopu z potencjalnym zastosowaniem w medycynie nuklearnej. Następnie przedstawiono parametry aktywacji tarcz podczas przeprowadzanych naświetlań, opis badanych tarcz z omówieniem ich produkcji. W kolejnym podrozdziale zaprezentowano otrzymane wyniki eksperymentalne, które porównano z dostępnymi danymi literaturowymi oraz teoretycznymi przewidywaniami, uzyskanymi za pomocą obliczeń przekrojów czynnych z dostępnych programów komputerowych (EMPIRE, TALYS). Ostatni podrozdział przedstawia dyskusję wyników oraz możliwość wykorzystania i opłacalność badanej metody produkcji określonego radioizotopu. W rozdziale szóstym opisano przeprowadzoną kontrolę jakości radioizotopu ^{225}Ac , który stosuje się do leczenia glejaków mózgu w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ostatni rozdział składa się z podsumowania otrzymanych wyników doświadczalnych wraz z najważniejszymi wnioskami. W niniejszej pracy doktorskiej zwrócono szczególną uwagę na ważne aspekty wpływające na wydajność produkcji radioizotopów, wytwarzanych w reakcjach z izotopami grubych tarcz oraz czystość radioizotopową produkowanych radioizotopów. Zbadano określone zakresy energetyczne, w których produkowane są radioizotopy, przebadano różne materiały tarczowe: naturalne oraz wysokowzbogacone, zwracając uwagę na ich dostępność na rynku.

Uzyskane wyniki produkcji radioizotopów omawiane w tej rozprawie doktorskiej zostały przedstawione w następujących publikacjach:

- K. Szkliniarz, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, E. Chajduk, J. Choiński, A. Jakubowski, Ł. Janiszewska, E. Leszczuk, M. Łyczko, M. Sitarz, A. Stolarz, A. Trzcińska, B. Wąs, W. Zipper, *Medical Radioisotopes Produced Using the Alpha Particle Beam From the Warsaw Heavy Ion Cyclotron*, Acta Phys. Pol. A 127, 1471, 2015
- R. Walczak, S. Krajewski, K. Szkliniarz, M. Sitarz, K. Abbas, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, A. Majkowska, F. Simonelli, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, A. Bilewicz, *Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging*, Eur. J. Nucl. Med. Mol. I. Physics 2:33, 2015
- E. Cedrowska, M. Łyczko, A. Piotrowska, A. Bilewicz, A. Stolarz, A. Trzcińska, K. Szkliniarz, B. Wąs, *Silver impregnated nanoparticles of titanium dioxide as carriers for ^{211}At* , Radiochim. Acta 104(4), 267, 2016
- K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Production of medical Sc radioisotopes with an alpha particle beam*, Appl. Radiat. Isotopes 118, 182, 2016
- K. Szkliniarz, M. Sitarz, J. Jastrzębski, J. Choiński, A. Jakubowski, K. Kapinos, M. Kisieliński, A. Stolarz, A. Trzcińska, J. Wojtkowska, W. Zipper, *Production efficiency and radioisotopic purity of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ formed using the $(p,2n)$ reaction on a highly enriched ^{100}Mo target*, Mod. Phys. Lett. A, Publikacja wysłana do czasopisma, 2016
- M. Łyczko, M. Pruszyński, A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, K. Łyczko, B. Was, S. Męczyńska-Wielgosz, M. Kruszewski, J. Jastrzębski, A. Stolarz, K. Szkliniarz, *^{211}At labelled Substance P (5-11) as potential radiopharmaceutical for glioma treatment*, Nucl. Med. Biol., Publikacja wysłana do czasopisma, 2016
- A. Stolarz, J.A. Kowalska, J. Jastrzębski, J. Choiński, M. Sitarz, K. Szkliniarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Targets for production of the medical radioisotopes with α and p/d beams*, Physics Procedia Elseviera, Publikacja wysłana do czasopisma, 2016

1.3 Abstract

This work presents results of the cyclotron production of medical radioisotopes for diagnostic imaging and therapy. The work consist of two parts. In the first part theoretical issues concerning production of radioisotopes used for medical application were described. The second part presents the experimental results of radioisotopes production using beam particle from cyclotrons. The production of ^{211}At , $^{43,47}\text{Sc}$ radioisotopes, *in vivo* $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ and $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ generators using alpha particle beam and the alternative production $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radioisotope using proton beam. The goal of this work was determination of the optimal parameters of the beam of particles from cyclotron to medical radioisotopes production as well as the thick target yields and radionuclides purity of studied isotopes. The experimental results are compared with the literature data and theoretical predictions calculated with the cross section obtained with the EMPIRE and the TALYS evaporation codes. The last chapter describes the quality control of the ^{225}Ac radioisotope.

Rozdział 2

Historia

Medycyna nuklearna jest stosunkowo młodą dyscypliną, która wykorzystuje osiągnięcia innych nauk: chemii i fizyki. Jest to dział medycyny związany z podawaniem pacjentom produktów radiofarmaceutycznych w celach diagnostycznych, a także stosowaniem zabiegów terapeutycznych. Stosowane radiofarmaceutyki wykazują powinowactwo do określonych narządów wewnętrznych, dzięki czemu gromadzą się selektywnie w konkretnych tkankach co skutkuje możliwością śledzenia przemian jakim ulegają. Dawka promieniowania jonizującego podana pacjentom jest tu mniejsza niż dla innych metod radiologicznych. Obecnie istniejące techniki radioizotopowe pozwalają na zobrazowanie zmian strukturalnych i czynnościowych narządów wewnętrznych, których nie dałoby się uzyskać inaczej niż na drodze chirurgicznej lub za pomocą kosztownych testów. Metody medycyny nuklearnej są uważane jako jedne z najbezpieczniejszych w diagnostyce. Ważną zaletą medycyny nuklearnej jest brak konieczności usypiania pacjenta podczas badania diagnostycznego czy terapii oraz brak odczuwania bólu przez pacjenta. Popularność metod medycyny nuklearnej ciągle wzrasta o czym świadczyć może liczba procedur wykonywanych w ciągu roku, których liczba obecnie wynosi około 40 mln na całym świecie. Jedynie w Stanach Zjednoczonych rocznie wykonuje się 20 mln procedur diagnostycznych i 200 tysięcy procedur terapeutycznych. W Polsce coraz bardziej popularne i często stosowane są metody medycyny nuklearnej, jednak nie są to tak duże liczby jak w Stanach Zjednoczonych. Obecnie liczba procedur z zastosowaniem radiofarmaceutyków wynosi zaledwie ok. 60 tys. rocznie, co świadczy o tym jak bardzo potrzebny jest dalszy rozwój tej dyscypliny.

Początki medycyny nuklearnej oraz zastosowań izotopów do celów medycznych sięgają końca XIX wieku, kiedy to francuski fizyk Henri Becquerel w 1896 roku w Paryżu odkrył zjawisko promieniotwórczości naturalnej. To fascynujące odkrycie nastąpiło zupełnie przypadkowo podczas badania zjawiska fosforescencji, gdy zaobserwował zaciemnienie kliszy fotograficznej w pobliżu soli uranu. Becquerel próbował wyjaśnić to zjawisko, ale nie posiadał wystarczających metod pomiarowych i pomysłów na dalsze badania. Dalsze badania nad promieniotwórczością rozwinęła Maria Skłodowska w ramach swojej pracy doktorskiej. Jej mąż Piotr Curie zafascynowany wynikami Marii porzucił swoje badania i aż do tragicznej śmierci pracował razem z Marią Skłodowską. Dwa lata po odkryciu przez Becquerela naturalnej promieniotwórczości w 1898 roku Maria Skłodowska-Curie wraz z mężem na drodze przerób-

ki rudy uranowej wyizolowali dwa nowe pierwiastki: polon i rad. Za to osiągnięcie w 1911 r. Maria otrzymała Nagrodę Nobla z chemii, a wcześniej w 1903 r. wraz z mężem i Becquerelem Nagrodę Nobla z fizyki, za badania nad odkrytym przez Becquerela zjawiskiem promieniotwórczości.

Od czasów odkrycia promieniowania X przez Roentgena (1895), promieniotwórczości przez Becquerela (1896) oraz swobodnego elektronu przez Thomsona (1897) badacze próbowali wykorzystać te zjawiska do celów medycznych. Rozwój terapii nowotworów okazał się mało skuteczny, ze względu na jakość i dostępność źródeł promieniowania. Separacja promieniotwórczego radu z blendy uranowej pozwoliła na wytworzenie i zastosowanie do leczenia nowotworów różnych aplikatorów z silnych źródeł promieniowania o wysokiej przenikliwości. Przyczyniło się to do rozwoju techniki radioterapii jaką była „curioterapia”, dziś brachyterapia. Rad także próbowano zastosować do celów diagnostycznych polegających na dożylnym podaniu pacjentowi roztworu soli radowej i oznaczeniu aktywności promieniotwórczej radonu gazowego w powietrzu wydychanym przez pacjenta. Lata dwudzieste XX wieku to także pionierskie próby z zastosowaniem izotopu ^{214}Bi w metodzie znacznikowej, w badaniach kardiologicznych.

Kolejnym dużym przełomem w tej dziedzinie było odkrycie w latach 1933-1934 sztucznej promieniotwórczości przez córkę Skłodowskiej, Irenę i jej męża Fryderyka Joliot. Otrzymywano izotopy promieniotwórcze na drodze reakcji jądrowych, co pozwoliło na zastąpienie naturalnych izotopów promieniotwórczych - sztucznymi radioizotopami. Rok 1931 to budowa pierwszego cyklotronu pod kierownictwem Ernesta Lawrence'a na Uniwersytecie Kalifornijskim, który dostarczał wiązki lekkich cząstek naładowanych p i α wykorzystywanych w badaniach jądrowych reakcji przemiany do wytworzenia jąder radioaktywnych (promieniotwórczych).

Do dużego postępu w technice radioterapii przyczyniły się wynalazki w latach czterdziestych XX wieku, dokonane na potrzeby wojenne. Rozpoczęto produkcję izotopów z wykorzystaniem akceleratorów cząstek, a także reaktorów jądrowych. Pierwszym uruchomionym reaktorem (1942) był reaktor CP-1 na Uniwersytecie w Chicago, który powstał pod kierownictwem Enrico Fermiego. W 1946 roku zbudowano pierwszy reaktor w National Laboratory w Oak Ridge, który posłużył do produkcji izotopów promieniotwórczych do celów medycznych. Możliwe stało się wyprodukowanie wysokoaktywnych źródeł gamma, promieniotwórczego radioizotopu ^{60}Co oraz wykorzystanie go w aparatach tzw. „bombach” kobaltowych.

Postępy w dziedzinie aparatury pomiarowej (elektroniki jądrowej) oraz techniki komputerowej to również istotny moment w rozwoju medycyny nuklearnej. W roku 1951 został skonstruowany przez B. Cassena pierwszy scyntygraf, który umożliwił śledzenie znacznika promieniotwórczego w organizmie pacjenta bez pobierania jakichkolwiek próbek. W 1958 roku H.O. Anger zbudował pierwszą gamma-kamerę co było przełomem w obrazowaniu diagnostycznym. Kolejne lata to coraz szybszy rozwój możliwości medycyny nuklearnej, który trwa aż po dzień dzisiejszy.

Nie sposób tu nie wymienić obecnie najpopularniejszych dostępnych metod pomiarowych stosowanych w diagnostyce medycznej z zastosowaniem radioizotopów: gammakamera planarna, gammakamera rotująca (SPECT-Single Photon Emission Computed Tomography), SPECT/CT (CT-Computed Tomography, tomografia komputerowa), PET (Positron Emission Tomography), PET/CT, PET/MRI (MRI-Magnetic Resonance Imaging, rezonans magnetyczny), Gamma Knife i inne [1-6].

Rozdział 3

Produkcja radioizotopów

W dzisiejszych czasach wiele stabilnych oraz radioaktywnych izotopów charakteryzujących się odpowiednimi właściwościami chemicznymi i fizycznymi znalazło zastosowanie w różnych dziedzinach technologicznych. Radioizotopy szczególnie znalazły zastosowanie w medycynie nuklearnej, gdzie służą do znakowania związków chemicznych tworząc radiofarmaceutyki. Jako radiofarmaceutyki wykorzystywane są na trzy sposoby: 1– do procedury diagnostycznej polegającej na podaniu pacjentowi radionuklidu w odpowiedniej formie chemicznej, którego dystrybucja w organizmie określana jest przez zewnętrzny detektor promieniowania; 2– do analizy stężeń hormonów, przeciwciał, leków oraz innych substancji w krwi oraz tkankach; 3– do radioterapii, czyli podania pacjentowi radiofarmaceutyków w celu leczenia i przywrócenia prawidłowych funkcji. W technikach diagnostycznych stosuje się radioznaczniki, które są łatwo wykrywalne i pozwalają badać fizjologiczne i metaboliczne funkcje narządów. Czas trwania diagnozy nie jest długi, tak aby zbyt nie obciążyć pacjenta niepotrzebną dawką promieniowania. W zależności od charakteru radiofarmaceutyka może on zostać podany dożylnie bądź doustnie (przez wdychanie). O tym, że radiofarmaceutyki są potężnym narzędziem do diagnozy medycznej świadczą trzy fakty: masa próbki jest bardzo mała, aby nie zakłócić równowagi biologicznej w organizmie pacjenta (podaje się ok. $10^{-10}g$ materiału radioaktywnego); materiał nieradioaktywny w organizmie zachowuje się tak samo jak radioaktywny; każdy materiał radioaktywny rozpada się spontanicznie do innego pierwiastka z emisją odpowiedniego promieniowania.

Obecnie dostępne są dwie różniące się między sobą tomograficzne metody obrazowania medycznego: SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) i PET (Positron Emission Tomography) [4, 7].

Metoda obrazowania SPECT, czyli tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, polega na emisji kwantów promieniowania γ , które są zliczane (rejestrowane) przez gammakamerę pod różnymi kątami. Foton uderzając w kryształ scyntylacyjny gammakamery, wywołuje efekt fotoelektryczny. Aparat robi „zdjęcia” miejsc, z których emitowane jest promieniowanie przez radioizotop, następnie uzyskany obraz zostaje wzmocniony, zapisany i może być oglądany i analizowany przez lekarza. Najczęściej stosowanym radioizotopem w tej metodzie jest metastabilny izotop technetu (^{99m}Tc).

Metoda obrazowania PET, czyli pozytonowa tomografia emisyjna, łączy ocenę biochemicznej patologii z dokładnym jej umiejscowieniem przez komputerową obróbkę obrazu źródła promieniowania γ . Do ciała pacjenta wprowadza się substancję biologicznie czynną, która wcześniej znakowana jest emitерem promieniowania β^+ i gromadzi się w chorych tkankach. Radioaktywny izotop rozpadając się emituje pozytony (e^+), które natychmiast oddziałują z pierwszym napotkanym elektronem (e^-). Wówczas dochodzi do anihilacji i utworzenia dwóch kwantów gamma ($e^- + e^+ \rightarrow 2\gamma$). Powstałe dwa kwanty promieniowania gamma poruszają się w przeciwnych kierunkach pod kątem 180° i są rejestrowane przez odpowiednio umieszczone detektory. Detektory umiejscowione są na obręczy, przez co emitowane kwanty gamma rejestrowane są przez dwa detektory znajdujące się na przeciw sobie. Uzyskane informacje są przesyłane do komputera, którego zadaniem jest stworzenie przestrzennego rozkładu radionuklidu w ciele pacjenta. Przewagą badań PET nad RTG, CT czy MRI jest możliwość badania czynnościowego narządów, co można wykorzystać w obserwacji stanów fizjologicznych oraz patologicznych. Najczęściej stosowanym radioizotopem w badaniach PET jest obecnie izotop ^{18}F [4, 7].

3.1 Metody produkcji radioizotopów do celów medycznych

Fundamentalnymi procesami fizycznymi wykorzystywanymi w produkcji radioizotopów są: neutronowe rozszczepienie, aktywacja neutronami oraz naświetlania jąder wiązkami cząstek naładowanych. W związku z tym radioizotopy stosowane do celów medycznych można wytwarzać trzema drogami. Pierwsza z nich polega na neutronowym rozszczepianiu cięższych jąder na dwa lżejsze jądra, druga na napromienianiu neutronami stabilnych jąder. Obie metody przeprowadzane są w reaktorze jądrowym. Trzecia metoda polega na naświetlaniu tarcz odpowiednimi wiązkami cząstek przyspieszanych w akceleratorze lub cyklotronie, ze stałym prądem i energią.

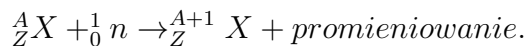
Ze względu na długie okresy połowicznego zaniku, radioizotopy występujące naturalnie w środowisku nie znalazły zastosowania w medycynie nuklearnej. Do celów medycznych produkowane są radioizotopy sztuczne, wytwarzane na drodze odpowiednich reakcji jądrowych [1]. Aby wybrać optymalną metodę produkcji radioizotopu należy wziąć pod uwagę kilka czynników istotnych z punktu widzenia zastosowania medycznego konkretnego radioizotopu.

3.1.1 Metoda reaktorowa

Jedną z metod produkcji radioizotopów do celów medycznych jest metoda wykorzystująca reaktor jądrowy, tzw. reaktorowa metoda produkcji. Radioizotopy wytwarzane w tej metodzie mogą powstawać przez rozszczepienie ciężkich nuklidów lub przez aktywację stabilnych nuklidów neutronami. Długożyciowe radionuklidy powstające w reaktorze jądrowym mogą zostać wykorzystane do stworzenia generatorów radioizotopowych, których zasada działania została opisana w dalszej części tego rozdziału.

Aktywacja stabilnego materiału neutronami

W wyniku wychwytu neutronów termicznych przez stabilne jądra, tworzą się nowe radioaktywne jądra:

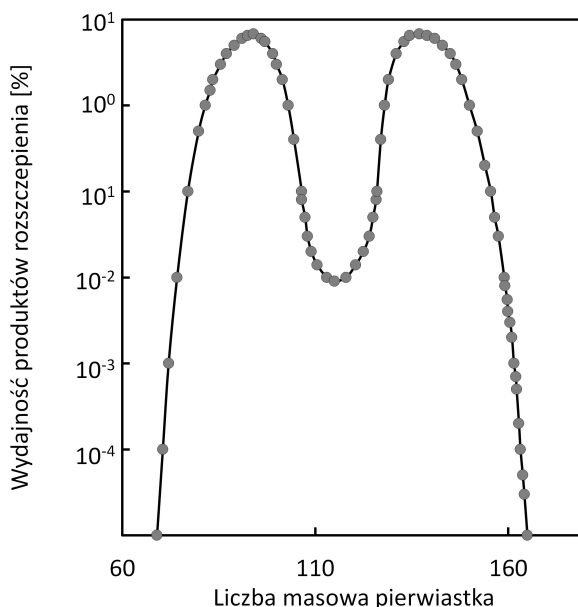


Produkowane radioizotopy są zazwyczaj β^- promieniotwórcze, gdyż wzrasta liczba neutronów. Obok produkcji interesujących nas izotopów nieunikniona jest także produkcja zanieczyszczeń, czyli izotopów, które nie są istotne, a wręcz nieużyteczne bądź też szkodliwe dla celów medycznych.

Charakterystycznymi przykładowymi izotopami wykorzystywanymi w medycynie nuklearnej, produkowanymi w reaktorze jądrowym są: ${}^{51}\text{Cr}$ powstający w reakcji ${}^{50}_{24}\text{Cr} + {}_0^1n \rightarrow {}^{51}_{24}\text{Cr} + \gamma$, stosowany do znakowania czerwonych ciałek krwi oraz skanowania śledzony, ${}^{99}\text{Mo}$ powstający w reakcji ${}^{98}_{42}\text{Mo} + {}_0^1n \rightarrow {}^{99}_{42}\text{Mo} + \gamma$, będący izotopem macierzystym dla generatora ${}^{99}\text{Mo}/{}^{99m}\text{Tc}$, który jest najczęściej stosowanym radionuklidem w medycynie nuklearnej oraz ${}^{133}\text{Xe}$ wytwarzany w reakcji ${}^{132}_{54}\text{Xe} + {}_0^1n \rightarrow {}^{133}_{54}\text{Xe} + \gamma$, mający zastosowanie w badaniach wentylacji płuc [2, 4].

Rozszczepienie ciężkich nuklidów

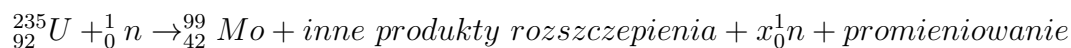
W wyniku reakcji rozszczepienia ciężkich jąder pod wpływem neutronów powolnych w reaktorze jądrowym powstają zazwyczaj dwa (rzadziej trzy) fragmenty o porównywalnych masach atomowych. Każde jądro atomu uranu (ciężkie jądro) rozszczepia się w ściśle określony sposób, w efekcie otrzymujemy mieszaninę różnych izotopów (trwałych i promieniotwórczych), co przedstawia rys. 3.1. Najwięcej jąder ulega rozszczepieniu na „fragmenty” o liczbach masowych zbliżonych do 94 i 140. Głównymi



Rysunek 3.1 Rozkład mas fragmentów rozszczepienia [2].

izotopami produkowanymi w reaktorze jądrowym i wykorzystywanymi w medycynie nuklearnej są ${}^{131}\text{I}$ stosowany w radioterapii, ${}^{133}\text{Xe}$ i ${}^{99}\text{Mo}$ [2, 4].

Radioizotop ^{99}Mo produkowany jest z rozszczepienia ^{235}U w następującej reakcji:



Ponad 95 % ^{99}Mo wykorzystywanego w generatorze $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jako jądro macierzyste pochodzi z rozszczepienia ^{235}U w reaktorze jądrowym z wydajnością rozszczepienia ok. 6.1 %. Aktywowany uran jest następnie przetwarzany i oczyszczony roztwór ^{99}Mo następnie jest rozdzielany i wykorzystywany do produkcji generatorów $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [8].

Generator radioizotopowy

Zasada działania generatora radioizotopowego polega na rozpadzie długożyciowego jądra macierzystego do krótkożyciowego jądra pochodnego. Zaletą generatora jest możliwość zastosowania krótkożyciowych radioizotopów z dala od miejsca ich produkcji. Generator w zależności od radioizotopu ma inną konstrukcję. Przykładowo generator molibdenowo-technetowy $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ składa się ze szklanej kolumny chromatograficznej, która zawiera długożyciowy izotop macierzysty, w tym przypadku ^{99}Mo , w postaci molibdenianu sodu oraz materiał wymienny np. korund Al_2O_3 . Radioizotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ powstający po rozpadzie jądra macierzystego ^{99}Mo rozpuszczany jest w eluancie, w tym przypadku soli fizjologicznej, przepuszczanym przez kolumnę. Następnie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w postaci eluatu odciągany jest z roztworu jako pertechnet sodu $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$. Radioizotop ^{99}Mo do generatora może pochodzić z rozszczepienia ^{235}U , wówczas posiada dużą aktywność właściwą (aktywność na jednostkę masy), ponieważ podczas jego produkcji tworzy się niewiele zanieczyszczeń izotopowych (głównie izotopy: ^{131}I , ^{132}I , ^{89}Sr , ^{90}Sr i ^{103}Ru). Radioizotop ^{99}Mo może być także wytwarzany przez aktywację neutronami ^{98}Mo , jednak w tym przypadku aktywność właściwa ^{99}Mo jest dużo mniejsza, gdyż powstaje więcej zanieczyszczeń izotopowych (głównie izotopy: ^{134}Cs , ^{60}Co , ^{86}Rb , ^{124}Sb , ^{95}Zr). W końcowym efekcie produkcji dąży się do minimalizacji zanieczyszczeń.

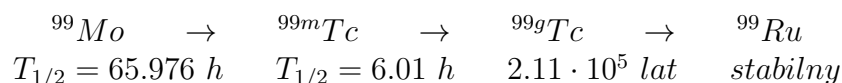
Idealny generator radioizotopowy powinien charakteryzować się kilkoma ważnymi cechami:

- radioizotop pochodny powinien posiadać inne własności chemiczne niż macierzysty, co umożliwia łatwą separację chemiczną radioizotopu pochodnego z generatora,
- podczas gdy izotop pochodny wymywany jest z generatora, izotop macierzysty powinien pozostawać w materiale kolumny chromatograficznej,
- synteza radiofarmaceutyka z izotopu pochodnego powinna być dość łatwa o czym świadczyć mają własności chemiczne tego izotopu,
- radioizotop pochodny powinien rozpadać się do izotopu stabilnego,
- odsączanie radioizotopu pochodnego powinno być szybkie i dość łatwe, tak aby nie zabierało zbyt wiele czasu, eluat musi charakteryzować się pH w zakresie 4.5–7.5 (obszar fizjologiczny), musi być sterylny i apyrogeny.

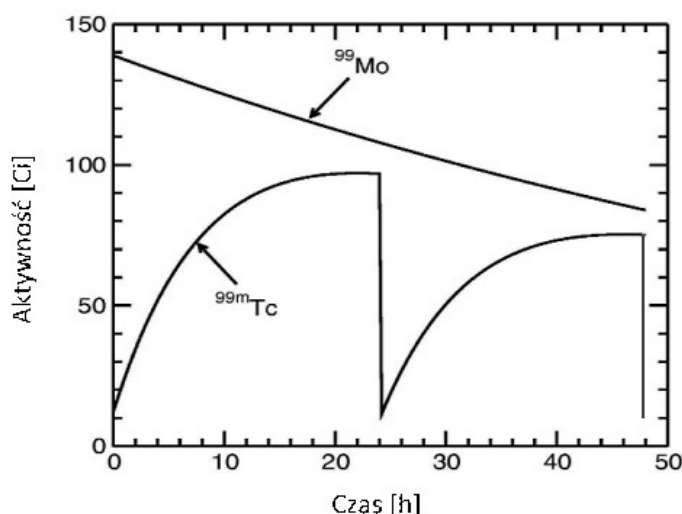
Innymi parametrami opisującymi dobroć generatora są:

- wydajność generatora, czyli wielkość opisująca procentową zawartość aktywności wymywanej z całkowitej aktywności jąder pochodnych, które znajdują się w kolumnie chromatograficznej; dla generatorów, w których jądrem pochodnym jest technet wydajność jest wysoka i wynosi 70–90 %,
- czystość chemiczna, czyli zanieczyszczenia związane z domieszkami aluminium w eluacie, które tworzą koloid; zanieczyszczenia tego rodzaju nie mogą być większe niż $10 \mu\text{g/ml}$,
- stopień wymywania pierwiastków macierzystych, czyli maksymalne dopuszczalne wymywanie tych pierwiastków razem z eluatem; w przypadku generatora $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ wartość ta wynosi ok $0.15 \mu\text{Ci}$ (5.6 kBq) ^{99}Mo na 1 mCi (37 MBq) $^{99\text{m}}\text{Tc}$,
- skuteczność osłony biologicznej,
- koncentracja właściwa, czyli ilość mCi na 1 ml wymywanego eluatu; dla generatora technetowego koncentracja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ powinna wynosić 100 mCi/ml [2, 4, 6].

Kolejność przejść w generatorze $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ wygląda następująco:



Aktywność radioizotopu macierzystego w generatorze spada wraz z czasem. Jednocześnie aktywność radioizotopu pochodnego wzrasta do momentu kiedy nastąpi odsączenie izotopu pochodnego, wówczas jego aktywność gwałtownie spada i proces może zostać powtórzony, co przedstawia rys. 3.2. W zależności od aktywności początkowej izotopu macierzystego proces odsączania może zostać powtórzony odpowiednią ilość razy.



Rysunek 3.2 Zmiana w czasie aktywności ^{99}Mo i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w generatorze $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, w sytuacji gdy technet jest usuwany z generatora co 24 h [9].

Generatory izotopowe podzielić można na fotonowe, w których substancja pochodna emituje promieniowanie gamma (np. $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81m}\text{Kr}$, $^{87}\text{Y} \rightarrow ^{87m}\text{Sr}$, $^{178}\text{W} \rightarrow ^{178}\text{Ta}$) oraz pozytonowe wykorzystywane w badaniach PET ($^{62}\text{Zn} \rightarrow ^{62}\text{Cu}$, $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{82}\text{Sr} \rightarrow ^{82}\text{Rb}$) [2].

3.1.2 Metoda cyklotronowa lub akceleratorowa

Inną metodą wytwarzania radioizotopów do celów medycznych jest ich produkcja przy użyciu wiązek z cyklotronów lub akceleratorów. Metoda ta polega na aktywacji materiału tarczowego (pierwiastków lub związków chemicznych) wiązką cząstek naładowanych głównie protonami, deuteronami oraz jądrami helu $^4\text{He}^{2+}$, $^3\text{He}^{2+}$. W wyniku reakcji jądrowych otrzymuje się w kanale wyjściowym interesujący izotop [1].

Przewagą tej metody aktywacji nad innymi jest fakt, że powstałe w tarczy produkty są inne pod względem chemicznym niż jądra tarczy przed reakcją, co sprawia, że:

- możliwe jest znalezienie odpowiedniej metody chemicznej pozwalającej odseparować między sobą poszczególne pierwiastki w tarczy po aktywacji,
- można uzyskać odpowiednio wysoką aktywność saturacji interesujących radioizotopów,
- dobierając odpowiedni materiał tarczowy, zakres energetyczny wiązki (tzw. „energy window”), prąd wiązki cząstek bombardujących tarczę i czas naświetlania tarczy można zminimalizować tworzące się zanieczyszczenia radioizotopowe [10].

Dostępne akceleratory, przy użyciu których możliwa jest produkcja izotopów dla medycyny dzielimy na trzy kategorie:

- Akceleratory „akademickie” służące do badań podstawowych, instalowane w ośrodkach naukowych, które na ogół dysponują wiązkami różnych pierwiastków o energiach z zakresu 30–50 MeV. Przykładem takiego cyklotronu w Polsce jest cyklotron U200-P zainstalowany w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego, który przyspiesza jony od He do Ar do maksymalnej energii 10 MeV/nukleon [11].
- Cyklotrony medyczne instalowane w szpitalach, które przeznaczone są tylko do produkcji standardowych izotopów do badań PET, między innymi: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O i ^{18}F . Te cyklotrony przyspieszają wiązkę protonów w zakresie 10–19 MeV, a niektóre z nich również wiązkę deuteronów o energiach o połowę mniejszych. W Polsce zainstalowanych jest obecnie 9 cyklotronów medycznych, w ośrodkach produkujących radiofarmaceutyki. Do tej grupy cyklotronów w Polsce można zaliczyć: cyklotron GE PETtrace 840 znajdujący się w Ośrodku Produkcji i Badań Radiofarmaceutyków w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów UW w Warszawie, przyspieszający protony do energii 16.5 MeV i deuterony do energii 8.4 MeV; cyklotron Cyclone 18/9 produkcji IBA zainstalowany w Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach; cyklotron

Siemens Eclipse HP zainstalowany w Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy; cyklotron GE PETtrace 860 zainstalowany w Centrum Produkcji Radiofarmaceutyków, Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie (Voxel S.A.); cyklotron Siemens Eclipse zainstalowany w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny. im. M. Kopernika w Łodzi), w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach (Iason Sp. z.o.), w Centrum Badawczo-Rozwojowym, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie (Iason Sp. z.o.); cyklotron 18/9 IBA zainstalowany w Mszczonowie, MONROL Polska (oraz cyklotron zainstalowany w Ożarowie Mazowieckim, Eckert & Ziegler EURO-PET) [12].

- Cyklotrony o dużej mocy wykorzystywane do produkcji radioizotopów na szeroką skalę, dla których energia protonów wynosi z reguły 30 MeV, chociaż niektóre wykorzystują niższe energie do dedykowanej produkcji np. ^{103}Pd [10]. Przykładem tego rodzaju cyklotronu jest cyklotron 30XP firmy IBA, który wkrótce ma zostać zainstalowany w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku. Cyklotron ten przyspiesza protony w zakresie energii 15–30 MeV (z maksymalnym prądem wiązki $400\ \mu\text{A}$), deuterony w zakresie energii 9–15 MeV (z maksymalnym prądem wiązki do $50\ \mu\text{A}$) oraz cząstki alfa w zakresie energii 29–30 MeV (z maksymalnym prądem wiązki $25\ \mu\text{A}$). Innym przykładem jest cyklotron CYCLONE 70XP zainstalowany we Francji w ośrodku ARONNAX (Accelerator for Research in Radiochemistry and Oncology at Nantes Atlantic) [3, 13].

Zalety omawianej metody produkcji radioizotopów:

- Radioizotopy produkowane przy użyciu akceleratorów i cyklotronów charakteryzują się korzystniejszymi cechami rozpadu między innymi: emisją cząstek, czasem półzaniku, promieniowaniem gamma itp. w porównaniu z izotopami produkowanymi w reaktorach jądrowych.
- Bardzo często dostęp do reaktorów jądrowych jest ograniczony, ze względu na ich liczbę. Liczba dostępnych cyklotronów w środowisku naukowym jest dużo większa niż reaktorów co powoduje, że jest to główny powód przewagi produkcji metody cyklotronowej nad reaktorową. Zmniejszenie liczby reaktorów jest problemem, który został przewidziany już w 1983 roku i staje się coraz bardziej dotkliwy [10]. Te przewidywania zostały już potwierdzone w ciągu ostatnich 20 lat. Przykładem jest produkcja ^{99}Mo w reaktorze jądrowym jako izotopu macierzystego dla generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Obecnie na świecie występuje kryzys w dostarczaniu tego najpopularniejszego izotopu ^{99m}Tc w medycynie nuklearnej, ze względu na starzejące się reaktory, częste awarie i zamykanie ich. W związku z tym poszukuje się alternatywnych metod produkcji ^{99m}Tc . Jedną z nich jest właśnie metoda cyklotronowa [14], która będzie opisana w dalszej części tej rozprawy doktorskiej.

W tabeli 3.1 zestawiono radioizotopy medyczne najczęściej produkowane w reaktorach jądrowych oraz przy użyciu akceleratorów z uwzględnieniem podziału na radioizotopy terapeutyczne i stosowane do obrazowania medycznego.

Tabela 3.1 Radioizotopy najczęściej stosowane w medycynie nuklearnej [15, 16].

Przeznaczenie	Produkcja akceleratorowa	Produkcja reaktorowa
Izotopy terapeutyczne	^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{77}Br , $^{88\text{m}}\text{Br}$, ^{88}Y , ^{89}Zr , ^{103}Pd , ^{111}In , ^{124}I , ^{186}Re , ^{211}At	^{32}P , ^{47}Sc , ^{60}Co , ^{64}Cu , ^{89}Sr , ^{98}Sr , ^{90}Y , ^{103}Pd , ^{103}Ru , ^{106}Ru , ^{109}Cd , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{115}Cd , ^{125}U , ^{131}I , ^{137}Cs , ^{145}Sm , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{169}Yb , ^{180}Tm , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{192}Ir , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, ^{198}Au , ^{199}Au , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{241}Am ,
Izotopy diagnostyczne	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{55}Fe , ^{57}Co , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{74}As , ^{76}Br , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{82\text{m}}\text{Rb}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{97}Ru , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{179}Ta , ^{201}Tl	^3H , ^{14}C , ^{51}Cr , ^{64}Cu , ^{97}Ru , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{153}Gd , $^{195\text{m}}\text{Pt}$

3.2 Radiofarmaceutyk

Funkcją radiofarmaceutyków stosowanych w medycynie nuklearnej jest możliwość obrazowania medycznego, terapii albo połączenie obu tych funkcji razem. Radiofarmaceutyki to substancje powstałe z połączenia chemicznego dwóch ważnych elementów: radioizotopu oraz ligandu.

- Zadaniem **radioizotopu**, czyli izotopu promieniotwórczego konkretnego pierwiastka jest emisja odpowiedniego promieniowania, które następnie jest rejestrowane, pozwalając odtworzyć rozmieszczenie podanego radiofarmaceutyka w ciele pacjenta. Radioizotop może również wywołać efekt niszczenia komórek (tkanki) docelowej w ciele pacjenta.
- Rolą **ligandu** jest odpowiednie gromadzenie się w obrazowanym narządzie lub tkance w ciele pacjenta. Ligandem może być związek chemiczny, cząsteczka, nanocząsteczka lub komórka mające odpowiednie powinowactwo do badanych struktur wewnętrznych. Ligand jest „nośnikiem” dostarczającym radioizotop w odpowiednie miejsce w organizmie pacjenta. Wybór odpowiedniego ligandu zależy od funkcji pełnionych przez badaną tkankę czy narząd, ponieważ ligandy są w tkance wychwytywane, metabolizowane albo uczestniczą w jej procesach fizjologicznych.

Radioizotopy stosowane do celów medycznych w zależności od emitowanego promieniowania oraz zasięgu w tkankach mają różne zastosowanie. Emitery promieniowania gamma stosuje się do diagnostyki, emitery promieniowania beta do terapii, emitery promieniowania beta i gamma do terapii i diagnozy, natomiast emitery promieniowania alfa głównie do terapii.

Ze względu na zasięg emitowanego promieniowania radiofarmaceutyki stosowane w terapii niszczą komórki znajdujące się na swojej drodze w mniejszym bądź większym stopniu. Przykładowo zasięg beta promieniotwórczego izotopu ^{90}Y ($E_{\beta_{\text{sr.}}} = 933.6 \text{ keV}$) równy jest średnicy 215 komórek, ^{131}I ($E_{\beta_{\text{sr.}}} = 181.9 \text{ keV}$) 40 komórek, natomiast zasięg alfa promieniotwórczego izotopu ^{211}At ($E_{\alpha} = 5.9 \text{ MeV}$) stosowanego w terapii równy jest zaledwie średnicy kilku komórek.

Przy projektowaniu radiofarmaceutyków należy skoncentrować się na dwóch ważnych elementach. Pierwszy z nich to dobór właściwego nośnika (ligandu) do wybranego celu, natomiast drugi to wybór optymalnego radioizotopu charakteryzującego się odpowiednim rodzajem i zasięgiem promieniowania [4–6].

3.2.1 Idealny radioizotop

W zależności od przeznaczenia wyróżniamy radioizotopy mające zastosowanie w diagnostyce medycznej oraz w terapii. Różnica między nimi jest dość znacząca, ponieważ te, które stosowane są w diagnostyce nie mogą być stosowane do celów terapeutycznych i odwrotnie, ze względu na własności fizykochemiczne. Istnieją jednak wyjątki, w których radioizotopy wykorzystywane w terapii charakteryzują się odpowiednimi własnościami pozwalającymi na równoczesne obrazowanie medyczne.

Radioizotopy stosowane w diagnostyce medycznej powinny spełniać kilka podstawowych zasad. Powinny emitować jedynie fotony o energii, która zapewnia odpowiednią penetrację przez tkanki, dawać wysoką efektywność oraz przestrzenną zdolność rozdzielczą w rejestracji i obrazowaniu. Również emitowane przez nie promieniowanie powinno być w łatwy sposób kolimowane.

- Radioizotop stosowany w diagnostyce nie powinien być emitorem promieniowania alfa ani beta (z wyjątkiem emiterów promieniowania β^+ , które stosowane są w technice PET). Promieniowanie alfa o dużym współczynniku *LET* (*Linear Energy Transfer*) oraz promieniowanie beta jak również elektrony Augera i elektrony konwersji, charakteryzują się krótkimi zasięgami, co spowodowałoby narażenie pacjenta na dużą dawkę promieniowania, a nie poprawiłoby jakości obrazu. Z odwrotną sytuacją mamy do czynienia dla radiofarmaceutyków mających zastosowanie terapeutyczne, gdyż pożądaną cechą radioizotopu w tym przypadku jest emisja promieniowania α lub β^- o dużym współczynniku *LET*. Dochodzi wówczas do deponacji energii na stosunkowo krótkiej drodze (porównywalnej z rozmiarem kilku średnic komórki) z dużym prawdopodobieństwem rozerwania podwójnej nici DNA, co skutkuje brakiem możliwości naprawy pękniętej helisy, a w konsekwencji śmiercią komórki nowotworowej.
- Kolejną pożądaną cechą radionuklidów stosowanych w diagnostyce medycznej jest emisja fotonów w zakresie energii od 100 do 500 keV. Dla wyższych energii emitowane promieniowanie łatwiej przechodzi przez tkankę, ale trudniej można je kolimować, co powoduje spadek wydajności detekcji.
- Rozpad radioizotopu, dla techniki PET, powinien następować poprzez wychwyty elektronu lub emisję pozytonów. Radioizotop powinien być izotopem krótkożyłowym, ale jednocześnie o czasie życia na tyle długim, aby można było zebrać

odpowiednie informacje konieczne do obrazowania medycznego. Dawka otrzymana przez pacjenta powinna być na tyle mała by nie powodować uszkodzeń. Stosunek zebranych informacji do dawki musi być najkorzystniejszy.

- Cechą charakteryzującą radioizotop medyczny powinna być łatwość wbudowywania się w związki chemiczne, które mają powinowactwo do konkretnych narządów oraz krótki czas wydalania z organizmu.
- Decydującym czynnikiem jest zwykle przystępna cena oraz łatwa dostępność radioizotopu medycznego [2, 6].

3.2.2 Kontrola jakości radiofarmaceutyków

Każdy wyprodukowany radiofarmaceutyk przeznaczony do zastosowania w medycynie musi zostać przebadany pod względem czystości chemicznej, fizycznej i biologicznej, czyli poddany tzw. **kontroli jakości**.

Pierwszą badaną kontrolą jakiej poddawane są izotopy promieniotwórcze jest **kontrola chemiczna** wykonywana w celu sprawdzenia czy zachowane są *chemiczne standardy czystości substancji*. Głównym powodem przeprowadzenia tej kontroli jest wykrycie danego izotopu promieniotwórczego na różnym nośniku (substancji chemicznej). Jest to sprawdzenie czy mamy do czynienia z właściwym związkiem chemicznym. Innym powodem kontroli jest fakt, iż radiofarmaceutyki mogą ulegać przemianom strukturalnym i chemicznym po pewnym czasie co wymusza odpowiednie standardy ich przechowywania. Kolejną ważną kontrolą chemiczną jest *czystość radiochemiczna*, czyli stosunek aktywności interesującego radionuklidu wbudowanego we właściwą cząsteczką do całkowitej aktywności właściwego radioizotopu. Możliwe jest, że związek radiochemiczny, który jest czysty w chwili początkowej pod wpływem swojego promieniowania okaże się niestabilny w czasie.

Drugą prowadzoną kontrolą jest **kontrola fizyczna** polegająca na badaniu *czystości radionuklidowej*, czyli stosunku aktywności właściwej radioizotopu do ogólnej aktywności preparatu. Taka kontrola jest niezbędna, ponieważ w trakcie produkcji izotopów w większości przypadków nie da się wyprodukować wyłącznie konkretnego izotopu bez obecności innego (innych), które są zanieczyszczeniami radioizotopowymi. Niektóre z nich mogą pogarszać jakość obrazu medycznego i nie wnoszą żadnej informacji diagnostycznej, a podnoszą jedynie dawkę pochłoniętą (obciążającą) przez pacjenta. Z tego względu dla konkretnego radioizotopu wyznaczane są normy, określające maksymalną dawkę jaką może otrzymać pacjent podczas badania, pochodzącą od radioizotopu będącego zanieczyszczeniem. Ostatnią kontrolą fizyczną jest *wydajność separacji* izotopów promieniotwórczych. Jeden z etapów przeprowadzonej kontroli jakości próbki radiofarmaceutyka zawierającego radioizotop ^{225}Ac został przedstawiony w rozdziale 6 niniejszej rozprawy doktorskiej.

Ostatnią prowadzoną kontrolą jest **kontrola biologiczna** mająca na celu wyeliminowanie wszystkich zanieczyszczeń spowodowanych obecnością mikroorganizmów (tzn. *sterylność*) oraz zbadanie radiofarmaceutyka pod względem reakcji gorączkowej organizmu po jego wprowadzeniu (tzn. *apyrogenność*) [2].

3.3 Fizyczne podstawy produkcji radioizotopów

3.3.1 Reakcje jądrowe

Radioizotopy produkowane, przy użyciu cyklotronów najczęściej wytwarzane są w *reakcjach z utworzeniem jądra złożonego* lub rzadziej w *reakcjach wprost* [1].

Reakcje wprost są procesem jądrowym, w którym oddziaływanie zachodzi jedynie pomiędzy niewielką liczbą nukleonów, natomiast pozostałe nukleony nie biorące udziału w tym procesie są jedynie biernymi obserwatorami [17]. Czas reakcji bezpośrednich jest porównywalny z czasem jaki potrzebny jest cząstce bombardującej tarczę, aby pokonała drogę równą średnicy jądra i wynosi ok. 10^{-22} – 10^{-20} s. W wyniku tak szybkiego procesu dochodzi do pokrywania się stanów końcowych funkcji falowej z funkcjami stanów początkowych. Wyróżnić tu można następujące reakcje: *reakcje zdercia*, *reakcje wychwytu*, *reakcje wybicia*, *reakcje bezpośredniej wymiany*.

Oprócz reakcji wprost wyróżniamy **reakcje z utworzeniem jądra złożonego**, które składają się z dwóch niezależnych procesów. W pierwszym etapie energia cząstki padającej zostaje równomiernie statystycznie rozłożona na wszystkie nukleony układu złożonego z cząstki padającej a i jądra tarczy X . Wynikiem tego procesu jest utworzenie jądra złożonego (C) tzw. *proces fuzji*. Utworzone jądro złożone charakteryzuje się długim czasem życia, posiada określoną energię wzbudzenia, a także rozkład spinów zdeterminowany przez układ wejściowy. Sposób w jakim rozpadać się będzie jądro złożone nie jest zależny od sposobu w jakim powstało. Drugim etapem procesu reakcji jest przekazanie energii wzbudzenia jądra złożonego C poprzez fluktuacje statystyczne na jeden nukleon, bądź grupę nukleonów, w taki sposób aby nukleon lub ich grupa mogły opuścić jądro złożone. Proces ten nazywany jest *dekscytacją jądra złożonego* z emisją lekkich cząstek: n , p , d , α itp. Powstałe jądra końcowe rozpadają się do niższych stanów emitując promieniowanie gamma. Jądra produkowane w kanałach wyjściowych omawianej reakcji mogą posiadać taką energię (stan wzbudzenia), która pozwoli im na rozpad w kolejnych kaskadach, przez emisję cząstek lekkich i przejść gamma (Rys. 3.3, gdzie $P^C(E, J)$ – to prawdopodobieństwo utworzenia jądra złożonego C , w funkcji energii E i rozkładu krętu J). Ciężkie układy jonów mogą się również rozpadać przez rozszczepienie na dwa lżejsze fragmenty. Jądra powstałe na końcu ścieżki rozpadu to tzw. jądra wyparowania, których rozpad następuje jedynie przez emisję promieniowania gamma, ponieważ nie posiadają wystarczającej energii aby wyemitować lekkie cząstki [17, 18]. W omawianym procesie formowanie jądra złożonego odbywa się na drodze bardzo wielu zderzeń między nukleonami i wytworzeniu coraz bardziej skomplikowanych stanów. Schematyczny przebieg takiej reakcji można zapisać jako:

$$a + X \rightarrow C \rightarrow Y + b + \dots,$$

gdzie:

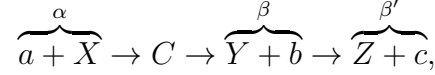
Y – to jądro powstające w kanale wyjściowym reakcji,

b – to cząstka emitowana w kanale wyjściowym reakcji.

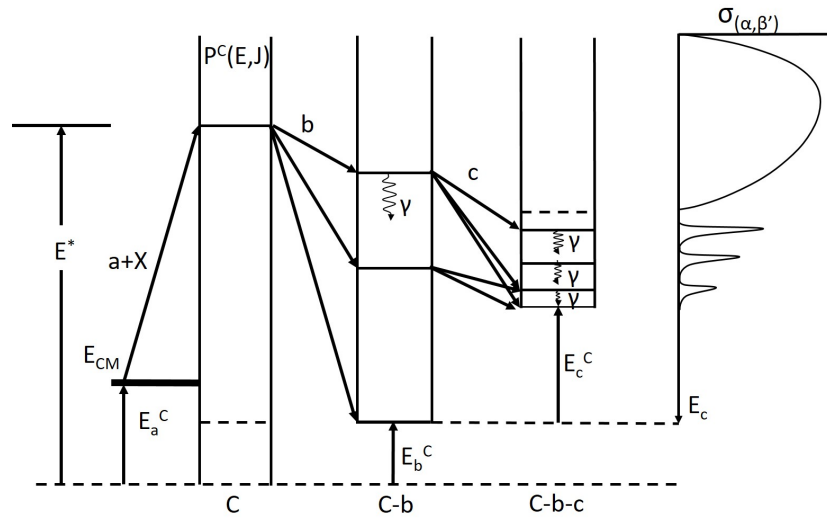
Do opisu reakcji jądrowych z utworzeniem wzbudzonego jądra złożonego stosowany jest *statystyczny model jądra złożonego*. W modelu tym średnia odległość między

poziomami jądrowymi jest mniejsza od ich szerokości stanów. Ponieważ występuje duża gęstość poziomów jądrowych opisanie własności jądrowych możliwe jest za pomocą metod fizyki statystycznej.

Widmo energetyczne cząstek emitowanych przy rozpadzie jądra złożonego tworzy widmo ciągle tzw. continuum oraz dyskretne (Rys. 3.3). Prawdopodobieństwo reakcji przez jądro złożone $\sigma_{\alpha\beta}$ równe jest iloczynowi przekroju czynnego na utworzenie jądra złożonego powstającego w kanale wejściowym σ_α i przekroju czynnego na rozpad tego jądra w określonym kanale wyjściowym P_β [19].



$$\sigma_{\alpha\beta} = \sigma_\alpha \cdot P_\beta.$$



Rysunek 3.3 Schemat kaskadowej deekscytacji jądra złożonego [18].

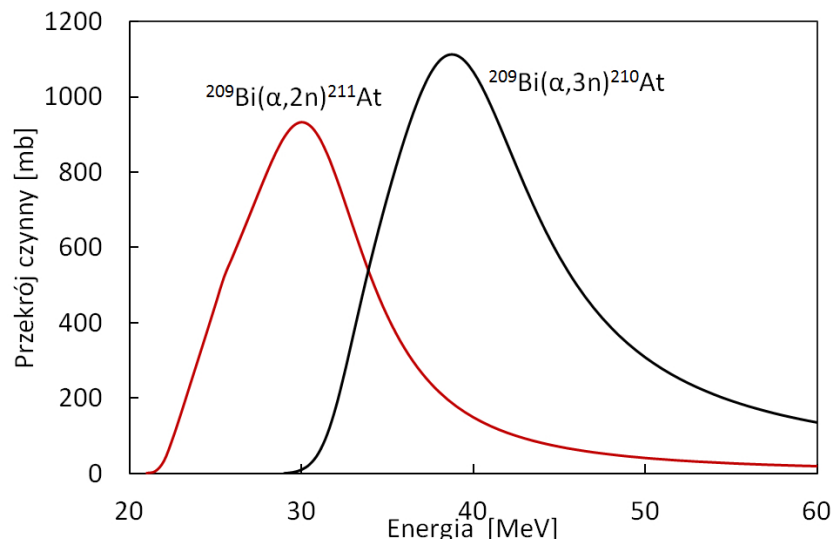
Przykładowymi programami przy pomocy, których można wyznaczyć parametry jąder produkowanych w reakcjach z utworzeniem jądra złożonego są: program EMPIRE [20] oraz program PACE4, działający pod LISE++ [21], który korzysta między innymi z modelu Hausera-Feshbacha. Programy te zastosowano w tej pracy doktorskiej w obliczeniach przekrojów czynnych na reakcje związane z produkcją badanych radioizotopów.

3.3.2 Przekrój czynny i funkcja wzbudzenia

Przekrojem czynnym określa się prawdopodobieństwo zajścia danej reakcji jądrowej. Przekrój czynny σ jest proporcjonalny do ilości wyprodukowanych jąder N_{NR} w reakcji jądrowej wywołanych przez wiązkę cząstek padających N_p o określonej energii na jednostkę powierzchni jąder tarczy N_{target} , co przedstawia wzór (3.1). Zakłada się, że wiązka jest równoległa, monoenergetyczna oraz że reakcji wywołujących powstanie nowych jąder w kanale wyjściowym jest stosunkowo mało w porównaniu z liczbą jąder tarczy, które uważa się za stałe w czasie.

$$N_{NR} = N_p N_{target} \sigma. \quad (3.1)$$

W danej reakcji jądrowej, każda wartość energii cząstki bombardującej tarczę odpowiada konkretnej wartości przekroju czynnego. Zależność pomiędzy energią wiązki padającej a przekrojem czynnym nazywana jest *funkcją wzbudzenia* reakcji jądrowej [1]. Przykład funkcji wzbudzenia dla reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ i $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ został przedstawiony na rys. 3.4 [22, 23].



Rysunek 3.4 Funkcja wzbudzenia reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ i $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ [22, 23].

3.3.3 Degradacja energii kinetycznej jonów wiązki cyklotronowej w materii

Cząstki przyspieszane w cyklotronie oprócz tego, że uderzając w tarczę produkują nowe jądra w kanale wyjściowym reakcji, ulegają elastycznemu i nieelastycznemu rozproszeniu oraz oddziałują z elektronami chmury elektronowej atomów tarczy. W zderzeniu główną rolę odgrywa oddziaływanie kulombowskie. Degradacja energii w oddziaływaniu z jądrami atomów tarczy nie jest duża, w stosunku do degradacji energii w oddziaływaniu z chmurą elektronową atomów tarczy. Degradacja energii jest prawie w całości związana z nieelastycznymi zderzeniami z elektronami atomów materiału tarczowego. W czasie interakcji cząstek padających z tarczą dochodzi do ich wyhamowywania. Związane jest to z przekazaniem części energii kinetycznej na jonizację i wzbudzenie atomów materiału tarczowego. Istnieje zależność, iż im grubsza jest tarcza, tym energia wiązki jest bardziej degradowana. Degradacja energii następuje do momentu, aż cząstka będzie posiadać energię pozwalającą jej na wychwytywanie elektronów z otoczenia. Dochodzi wówczas do zatrzymania jej w materiale. Jednocześnie energia cząstki równa jest energii cieplnej materiału, w którym grzeje jako atom [1].

Stopping Power

Degradację energii wiązki cząstek bombardujących tarczę odzwierciedla wartość zwana „stopping power”. Średnią energię degradacji wiązki wzdłuż drogi jaką przebywa, można wyznaczyć gdy prędkość jonów znajdujących się w wiązce aktywującej materiał jest znacząco większa od typowej prędkości elektronów w chmurze elektronowej atomów tarczy. Dla tych warunków (do jednej dziesiątej MeV dla protonów i jednego MeV dla cząstek alfa) jest mało prawdopodobne, że cząstki wiązki wychwycają elektrony. Stopping power można przedstawić dla nierelatywistycznych prędkości wzorem [1]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 q_e^4}{m_e v^2} N Z \log_e \left(\frac{2m_e v^2}{I_j} \right), \quad (3.2)$$

gdzie:

$\frac{dE}{dx}$ – „linear stopping power”, średnia strata energii cząstek bombardujących w materiale na jednostkę drogi; jednostką jest $[Jm^{-1}]$, jednak w fizyce jądrowej przeważnie stosowaną jednostką energii jest MeV oraz często mnoży się energię przez gęstość tarczy, wówczas otrzymujemy „massic stopping power”, którego jednostką jest $[MeVg^{-1}cm^2]$,

m_e – masa elektronu,

q_e – ładunek elektronu,

z – liczba atomowa,

v – prędkość cząstek wiązki bombardującej,

Z – liczba atomowa materiału aktywowanego,

N – liczba atomów w jednostce objętości absorbentu,

I_j – średni potencjał jonizacji i wzbudzenia atomów absorbenta.

W pierwszym przybliżeniu potencjał jonizacji I_j jest proporcjonalny do liczby atomowej Z materiału absorbenta, co można dokładniej przedstawić za pomocą wzoru:

$$\frac{I_j}{Z} = 9.1 \left(1 + \frac{1.9}{Z^{2/3}} \right) [eV]. \quad (3.3)$$

Zasięg cząstek naładowanych w materii

Droga jaką pokonują cząstki o określonej energii w materiale, aż do całkowitej jej degradacji nazwana jest zasięgiem R . Straty energii na jednostkę drogi w absorbencie rosną silnie wraz z malejącą energią cząstki, z rosnącą liczbą atomową oraz z masą cząstki. Zasięg cząstek w absorbencie równy jest całce z odwrotności wartości stopping power w zakresie energii od $E = 0$ do $E = E_i$ (energia cząstki padającej na degrader):

$$R = \int_0^{E_i} -\frac{dx}{dE} dE. \quad (3.4)$$

Jonizacja wytwarzana przez cząstkę w materiale, na jednostkę drogi, przyjmuje największą wartość w pobliżu zasięgu cząstki [1].

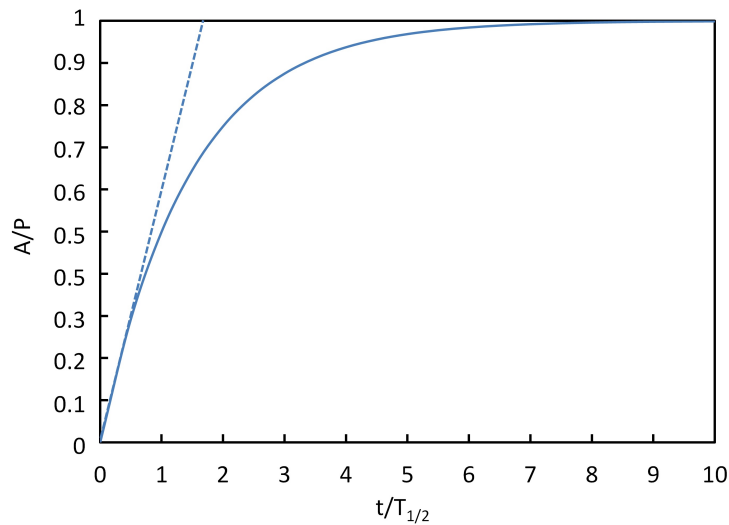
3.3.4 Wydajność produkcji radioizotopów podczas aktywacji grubych tarcz (TTY)

Ilość radionuklidów produkowanych w reakcjach jądrowych na tarczy o danej grubości można wyznaczyć przez całkowanie po energii ilorazu przekroju czynnego i zasięgu cząstek bombardujących w materiale tarczy. Ograniczenie ilości produkcji radioizotopów przez uwzględnienie ich rozpadu w czasie naświetlania doprowadziło do uogólnienia miary wydajności reakcji jądrowych stosując tak zwaną wielkość Thick Target Yield (TTY). TTY jest to spodziewana aktywność w saturacji, radioizotopu produkowanego podczas aktywacji grubej tarczy („thick target”), na jednostkę prądu cząstek wiązki. Przyjmuje się, że liczba jąder tarczy w wyniku tworzenia nowych nuklidów w reakcji jądrowej jest zanedbywalnie mała w porównaniu z liczbą jąder tarczy, ponieważ przekrój czynny na reakcję jest mały. Osiągnięcie saturacji w czasie aktywacji nastąpi, w chwili równowagi pomiędzy produkcją radioizotopu i jego rozpadem ze stałą rozpadu λ . Od tego czasu naświetlania tempo produkcji jąder w czasie aktywacji będzie stałe, jeśli tylko prąd wiązki cząstek bombardujących tarczę jest stały w czasie. Zmianę liczby jąder tarczy N w czasie można wtedy zapisać jako:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\lambda N(t) + P, \quad (3.5)$$

gdzie P oznacza stałą w czasie produkcję radionuklidu bez rozpadu (Rys. 3.5 linia przerywana). W chwili $t = 0$ aktywność A radionuklidu jest zerowa. Po uwzględnieniu rozpadu ze stałą λ , aktywność A wzrasta zgodnie ze wzorem (3.6), aż do momentu kiedy osiągnie saturację i dalej zwiększenie produkcji nie będzie już zauważalne, ponieważ będzie kompensowane przez rozpad (Rys. 3.5 linia ciągła).

$$A(t) = \lambda N(t) = P(1 - e^{-\lambda t}) \quad (3.6)$$



Rysunek 3.5 Zależność między aktywnością produkcji radioizotopu a stałą półzani-
ku λ (linia ciągła) [1].

W związku z tym podczas produkcji radionuklidów stosuje się czasy aktywacji tarczy zależne od stałej półżycia radioizotopu. Aktywność produkowanych radionuklidów nie jest zależna już od czasu aktywacji tarczy.

Wydajność produkcji radioizotopów wyprowadzić można z podstawowego wzoru na liczbę wyprodukowanych jąder w reakcjach jądrowych, zachodzących podczas bombardowania tarczy wiązką cząstek padających (oznaczenia wyjaśnione są w dalszej części):

$$N_{NR} = N_p N_{target} \sigma, \quad (3.7)$$

gdzie:

$$N_{target} = \frac{N_A \cdot x \cdot \rho}{M}, \quad (3.8)$$

$$N_p = \frac{Q}{z \cdot q_e} = \frac{I \cdot \Delta t}{z \cdot q_e}. \quad (3.9)$$

Wstawiając wzory (3.8) i (3.9) do równania (3.7) otrzymujemy:

$$N_{NR} = \frac{I \cdot \Delta t}{z \cdot q_e} \cdot \frac{N_A \cdot x \cdot \rho}{M} \sigma. \quad (3.10)$$

Dzieląc równanie (3.10) przez iloczyn $I \cdot \Delta t$ otrzymujemy:

$$\frac{N_{NR}}{I \cdot \Delta t} = \frac{N_A \cdot x \cdot \rho}{z \cdot q_e \cdot M} \sigma. \quad (3.11)$$

Ponieważ przekrój czynny jest funkcją energii $\sigma(E)$, oraz dla grubych tarcz zachodzi strata energii dE na jednostkę drogi dx , należy wprowadzić całkowanie po energii do równania (3.11), wówczas otrzymujemy:

$$\frac{N_{NR}}{I \cdot \Delta t} = \frac{N_A}{z \cdot q_e \cdot M} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE, \quad (3.12)$$

gdzie:

$$S = \frac{dE}{dx}, \quad (3.13)$$

$$dE = S(E) \cdot \rho \cdot dx, \quad (3.14)$$

$$\rho \cdot dx = \frac{dE}{S(E)}. \quad (3.15)$$

Mnożąc obustronnie równanie (3.12) przez λ , otrzymujemy TTY:

$$TTY = \frac{N_{NR} \cdot \lambda}{I \cdot \Delta t} = \frac{N_A \cdot \lambda}{z \cdot q_e \cdot M} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE, \quad (3.16)$$

$$TTY = \frac{N_A \cdot \lambda}{z \cdot q_e \cdot M} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE, \quad (3.17)$$

wówczas:

$$[TTY] = \left[\frac{\frac{1}{\text{mol}}}{A \cdot s \cdot \frac{g}{\text{mol}} \cdot h} \cdot \frac{\text{cm}^2}{\frac{\text{MeV} \cdot \text{cm}^2}{g}} \text{MeV} \right] = \left[\frac{\text{mol}}{A \cdot s \cdot h \cdot g \cdot \text{mol}} \cdot \frac{\text{cm}^2 \cdot g}{\text{MeV} \cdot \text{cm}^2} \text{MeV} \right], \quad (3.18)$$

$$[TTY] = \left[\frac{1}{s \cdot A \cdot h} \right] = \left[\frac{\text{Bq}}{A \cdot h} \right], \quad (3.19)$$

gdzie:

N_{NR} – liczba wyprodukowanych jąder w reakcji jądrowej,

N_p – liczba cząstek padających na tarczę,

N_{target} – liczba jąder w tarczy,

σ – przekrój czynny [cm^2],

N_A – liczba Avogadro $6.02 \cdot 10^{23} \left[\frac{1}{\text{mol}} \right]$,

ρ – gęstość materiału tarczowego $\left[\frac{g}{\text{cm}^3} \right]$,

x – grubość tarczy [cm],

M – masa atomowa materiału tarczowego $\left[\frac{g}{\text{mol}} \right]$,

Q – całkowity ładunek wszystkich pocisków padający na grubą tarczę,

I – prąd wiązki cząstek padających na tarczę [A],

Δt – czas aktywacji tarczy [s],

z – liczba atomowa pocisku,

q_e – ładunek elektronu $1.602 \cdot 10^{-19} [C] = 1.602 \cdot 10^{-19} [A \cdot s]$,

E – energia cząstek padających na tarczę [MeV],

S – stopping power cząstek padających w materiale tarczowym $\left[\frac{\text{MeV} \cdot \text{cm}^2}{g} \right]$,

λ – stała rozpadu radioizotopu wyprodukowanego w reakcji jądrowej $\left[\frac{1}{h} \right]$,

TTY – (Thick Target Yield) wydajność produkcji izotopów powstających na grubej tarczy, dla której produkcja zachodzi dla zakresu energii od E_{max} (energia padająca na tarczę) do energii E_{min} ($E_{max} \rightarrow E_{min}$), dla której kończy się przekrój czynny ($\sigma = 0$).

Wybierając materiał tarczowy do produkcji radioizotopów często zdarza się, że nie można zastosować tarczy będącej tylko czystym izotopem, na którym zachodzi interesująca nas reakcja. Często do produkcji radioizotopów wybiera się tarcze wzbogacone izotopowo, wykonane ze związków chemicznych oraz domieszkowane innym związkiem lub pierwiastkiem (np. grafitem, w celu tańszych badań pilotażowych). Wówczas należy uwzględnić korekty we wzorze na liczbę jąder w tarczy (3.8), na której ma zajść określona reakcja jądrowa:

$$N_{target} = \frac{H \cdot C \cdot D \cdot N_A \cdot x \cdot \rho}{M}, \quad (3.20)$$

gdzie:

H – wzbogacenie izotopowe,

C – koncentracja (waga) izotopu, na którym zachodzi interesująca nas reakcja jądrowa, w stosunku do całej tarczy,

D – domieszkowanie tarczy innym pierwiastkiem bądź związkiem chemicznym.

Wzór na wydajność produkcji przyjmuje teraz postać:

$$TTY = \frac{H \cdot C \cdot D \cdot N_A \cdot \lambda}{z \cdot q_e \cdot M} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE. \quad (3.21)$$

W sytuacji kiedy tarcza jest zbyt cienka, aby produkcja izotopów zachodziła do końca przekroju czynnego (od przekroju czynnego dla maksymalnej energii padającej na tarczę, do przekroju czynnego zerowego), mamy do czynienia z tzw. *Target Yield* (TY). Jednostką TY jest podobnie jak dla TTY $\left[\frac{MBq}{\mu Ah}\right]$. Inną równoważnie stosowaną jednostką jest $\left[\frac{MBq}{C}\right]$.

Wielkością określającą aktywność produkowanego radionuklidu w nasyceniu na jednostkę prądu jest tzw. *Saturation Yield* (SY), (jednostka $\left[\frac{MBq}{\mu A}\right]$), która dana jest wzorem:

$$SY = \frac{TTY}{\lambda}. \quad (3.22)$$

W celu wyznaczenia eksperymentalnych wydajności produkcji radioizotopów należy skorzystać z poniższego wzoru:

$$TTY = \frac{A(EOB) \cdot \lambda}{(1 - e^{-\lambda \Delta t}) \cdot I}, \quad (3.23)$$

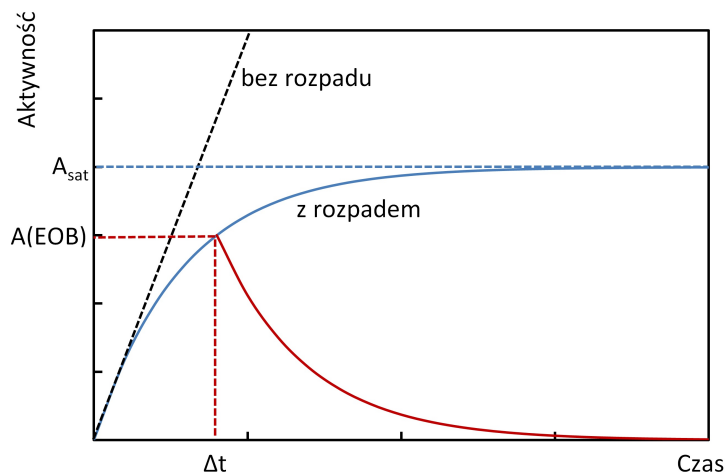
gdzie: $A(EOB)$ – aktywność wyprodukowanego radioizotopu w chwili zakończenia aktywacji tarczy (End of Bombardment), Δt – czas aktywacji tarczy, I – prąd wiązki cząstek bombardującej tarczę, λ – stała rozpadu charakterystyczna dla danego radioizotopu [1, 24–26].

Aktywność produkowanego radioizotopu dla określonej reakcji jądrowej wzrasta z czasem aktywacji ze stałą półzaniku λ (Rys. 3.6 linia ciągła niebieska), zakładając stały prąd w czasie naświetlania. W przypadku produkcji izotopów stabilnych, dla których stała rozpadu wynosi 0, wzrost aktywności produkowanego izotopu jest stały w czasie (Rys. 3.6 linia przerywana czarna).

Maksymalna aktywność radioizotopu, jaką można uzyskać w czasie aktywacji nazywana jest aktywnością saturacji A_{sat} (Rys. 3.6 linia przerywana niebieska) i równa jest:

$$A_{sat} = \frac{A(EOB)}{(1 - e^{-\lambda \Delta t})}. \quad (3.24)$$

W chwili zakończenia aktywacji tarczy (po czasie aktywacji Δt), aktywność produkowanego radioizotopu wynosi $A(EOB)$, a następnie jej spadek w czasie zachodzi ze stałą półzaniku λ (Rys. 3.6 linia ciągła czerwona). Zatem zbierając widma promieniowania gamma aktywowanych tarcz, można na ich podstawie wyznaczyć aktywność określonego radioizotopu w czasie zbierania, a następnie wyznaczyć aktywność $A(EOB)$ i aktywność saturacji A_{sat} .



Rysunek 3.6 Aktywność produkowanego radioizotopu w funkcji czasu aktywacji i po jej zakończeniu (rysunek poglądowy). Linia czarna – wzrost aktywności produkowanego radioizotopu w czasie aktywacji tarczy bez rozpadu; linia czerwona ciągła – spadek aktywności radioizotopu po zakończeniu aktywacji tarczy; linia ciągła niebieska – wzrost aktywności produkowanego radioizotopu w czasie aktywacji tarczy z rozpadem; linia niebieska przerywana – aktywność saturacji.

3.4 Czynniki wpływające na produkcję radioizotopów

Funkcja wzbudzenia $\sigma(E)$

Aby proces produkcji radioizotopów był wydajny, należy wziąć pod uwagę funkcje wzbudzenia reakcji jądrowych, w których powstają interesujące nas izotopy oraz energię cząstek padających i wychodzących z aktywowanej tarczy. Ponieważ kilka różnych reakcji jądrowych może prowadzić do produkcji tych samych jąder, znajomość funkcji wzbudzenia pozwoli na określenie, w której z rozważanych reakcji będzie można produkować izotop z lepszą wydajnością. Wybór odpowiedniej funkcji wzbudzenia jest ważnym kryterium wyboru reakcji do produkcji radioizotopów [1].

Własności fizyczne i chemiczne materiału tarczowego

Oprócz wyboru odpowiedniej funkcji wzbudzenia, kluczowym czynnikiem jest znajomość fizycznych i chemicznych właściwości materiału tarczowego, który określa fizyczną możliwość wdrożenia produkcji określonego radioizotopu. Ważna jest również stabilność fizyczna i chemiczna materiału tarczowego podczas naświetlania. Czynniki mającymi wpływ na wybór odpowiedniego materiału tarczowego są: własności mechaniczne, przewodność cieplna, pojemność cieplna, temperatura topnienia, parowanie, punkt sublimacji oraz chemiczna reaktywność. Przedstawione cechy mają także wpływ na proces ekstrakcji lub separacji izotopów po zakończeniu naświetlania, gdzie wydajność tego procesu, funkcjonalność oraz czas są czynnikami decydującymi o wyborze materiału tarczowego do produkcji odpowiedniego radioizotopu [1].

Dostępność i cena

Kolejnym ważnym czynnikiem podczas wyboru materiałów na tarcze, w produkcji radioizotopów, jest dostępność na rynku oraz cena, które są w dużym stopniu zależne od naturalnego występowania określonego izotopu w środowisku. Często dochodzi do sytuacji, w której decydującym czynnikiem jest cena materiału tarczowego. Pożądanym jest, aby surowiec na tarczę wykonany był niemalże w 100 % z izotopu, na którym w wyniku reakcji produkuje się interesujący nas radioizotop. Zazwyczaj jednak w naturalnym środowisku pierwiastki charakteryzują się swoją abundancją (składają się z kilku izotopów o różnym udziale procentowym). Stąd też należałoby stosować tarcze wysokowzbożone, które mogą być trudno dostępne np. ze względów finansowych i w znaczący sposób podwyższać cenę produkowanego radioizotopu. Również czynnikiem ograniczającym może okazać się trudność zrobienia tarczy z konkretnego izotopu lub mieszanki izotopów tego samego pierwiastka. Z tego powodu używa się często związków chemicznych, które mogą być łatwiej dostępne, tańsze oraz łatwiejsze do przygotowania tarczy [1].

W rezultacie wybór odpowiedniej reakcji jądrowej do produkcji radioizotopu w większości przypadków jest kompromisem pomiędzy funkcją wzbudzenia a możliwością realizacji, ze względu na własności fizyczne i chemiczne oraz cenę komercyjnie dostępnych surowców na materiał tarczowy.

Zakres energii cząstek bombardujących i grubość tarczy

Kolejnym ważnym czynnikiem podczas produkcji radioizotopów medycznych jest wybór odpowiedniego zakresu energii cząstek bombardujących tarczę oraz grubości tarczy. Związane jest to z osiągnięciem maksymalnej wydajności produkcji radioizotopu przy jak najmniejszym procentowym udziale zanieczyszczeń radioizotopowych, jakie produkowane są w kanale wyjściowym reakcji. Stąd też, energia cząstek bombardujących musi być odpowiednio wysoka, ale przy odpowiednim kompromisie, aby nie otwierać nowych niepotrzebnych kanałów wyjściowych reakcji, które mogłyby produkować zanieczyszczenia. Także dobór odpowiedniej grubości tarczy, która determinuje wybrany zakres energetyczny przekroju czynnego, w którym zachodzi reakcja [1].

W kolejnych rozdziałach niniejszej dysertacji badany zakres energetyczny, w którym zachodzi reakcja oznaczany jest symbolem \rightarrow . Przykładowo wiązka cząstek alfa o energii 29 MeV aktywuje tarczę Bi o grubości 100 μm , wówczas energia na „wyjściu” z tarczy wynosi 19.3 MeV, co można zapisać $29 \rightarrow 19.3$ MeV.

Podczas produkcji radioizotopów może dojść do sytuacji, w której zbyt wysoka energia i/lub zbyt gruba tarcza mogłyby doprowadzić do produkcji niepotrzebnych radioizotopów, obciążających pacjenta zbędną dawką promieniowania. Zazwyczaj liczba otwartych kanałów reakcji jądrowych zwiększa się wraz ze wzrostem energii pociśku. Dlatego wybór odpowiedniego okna energetycznego i grubości tarczy są istotne z punktu widzenia produkcji radioizotopów do celów medycznych. Po zakończeniu aktywacji tarczy powstałe izotopy jako zanieczyszczenia można usunąć chemicznie, natomiast inne izotopy produkowanego radioizotopu są akceptowane na odpowiednio niskim poziomie (zależnym od radioizotopu). Brak możliwości wyeliminowania zanieczyszczeń poniżej ustalonego poziomu często dyskwalifikuje docelowy radioizotop do wykorzystania w celach medycznych, niezależnie od fizycznej wydajności produkcji.

Rozdział 4

Praktyczne aspekty naświetlania tarcz wiązkami z cyklotronów warszawskich

W poniższym rozdziale zostały przedstawione informacje na temat cyklotronów, których wiązki zostały wykorzystane do produkcji i badania radioizotopów medycznych będących podstawą tej dysertacji. Zostały również omówione warunki zbierania widm promieniowania gamma aktywowanych tarcz oraz sposób wyznaczania aktywności produkowanych radioizotopów i prądu wiązek jonów z cyklotronów. W ostatnim podrozdziale omówiono problem określania energii wraz z rozmyciem energetycznym i przestrzennym wiązki jonów w tarczach „stackowych” w przeprowadzonych eksperymentach.

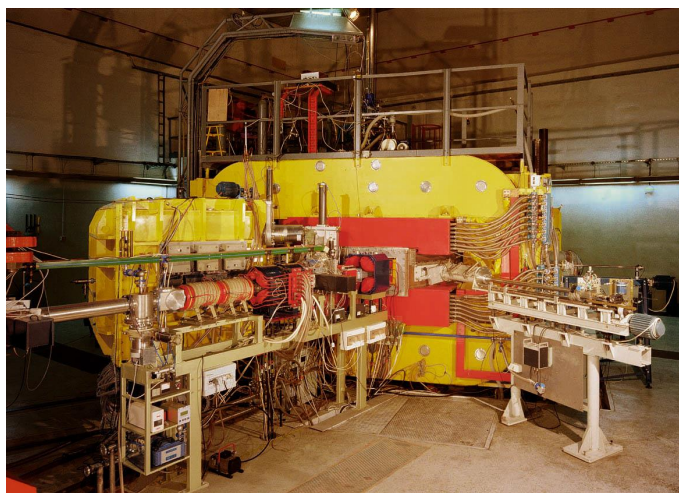
4.1 Naświetlania wiązkami z cyklotronów

Eksperymenty dotyczące produkcji radioizotopów zostały przeprowadzone przy użyciu wiązek cyklotronowych (wiązki cząstek alfa i wiązki protonów) pochodzących z cyklotronów warszawskich. Badania dotyczące produkcji radioizotopów z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa prowadzone były w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego (ŚLCJ UW) [3, 11, 27] od 2010 roku pod kierunkiem prof. Jerzego Jastrzębskiego we współpracy kilku ośrodków: Zakładu Fizyki Jądrowej i Jej Zastosowań, Instytutu Fizyki, Uniwersytetu Śląskiego (ZFJiJZ UŚ), Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie (IChTJ) oraz Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (IFJ PAN). Eksperymenty produkcji radioizotopów z wykorzystaniem wiązki protonów również we współpracy z Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku (NCBJ). Wyniki badań dotyczące produkcji izotopów skandu oraz technetu przedstawione w tej pracy są częścią badań dwóch grantów: „Otrzymywanie radiofarmaceutyków opartych na radionuklidach skandu dla pozytonowej tomografii emisyjnej” pod akronimem PET-SKAND (PBS3/A9/28/2015, koordynator IChTJ) oraz „Alternatywne metody produkcji technetu-99m” pod akronimem ALTECH (PBS1/A9/2/2012 [14], koordynator projektu NCBJ) wspieranych finansowo przez Narodowe Centrum Badań i

Rozwoju (NCBiR) w ramach Programu Badań Stosowanych. Dodatkowo produkcja radioizotopu technetu wspierana była przez międzynarodowy grant IAEA Coordinated Research Project „Accelerator – based Alternatives to Non-HEU Production of $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ”. Część badań dotyczących produkcji radioizotopów skandu została wykonana w ramach grantu UE Horizon projektu 2020 RAI-ENSAR2 (654 00). ZFJiJZ UŚ uczestniczy w tych badaniach jako współpracownik ŚLCJ UW.

Naświetlania z użyciem wiązki cząstek alfa

Do produkcji radioizotopu ^{211}At , radioizotopów ^{43}Sc , $^{44m,g}\text{Sc}$, ^{47}Sc oraz radioizotopu ^{72}Se i ^{72}As wykorzystano wewnętrzną wiązkę cząstek alfa z cyklotronu U200-P (Rys. 4.1), zainstalowanego w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego (ŚLCJ UW). Jest to cyklotron izochroniczny należący do akceleratorów cyklicznych, w którym cząstki uzyskują swoją wysoką energię poprzez wielokrotny obieg w niskim polu elektrycznym układu elektrod przyspieszających, zasilanych układem wysokiej częstotliwości. Cyklotron jest wyposażony w źródło jonów ECR (Electron Cyclotron Resonance). Jest to źródło, w którym nagrzewanie plazmy następuje za pomocą mikrofal dzięki elektronowemu rezonansowi cyklotronowemu. Cyklotron ten jest największym cyklotronem ciężkich jonów ($K_{max} = 160$) pracującym od ponad dwudziestu lat w Polsce [28].

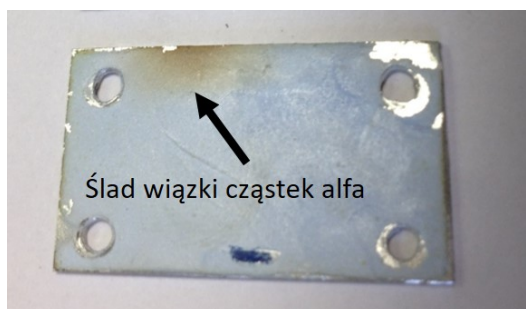


Rysunek 4.1 Cyklotron U200-P [28].

Podczas aktywacji tarcze mocowane były na uchwycie miedzianym wewnątrz cyklotronu na promieniu $R = 82\text{ cm}$. Dla tego promienia można było uzyskać największą energię wiązki cząstek alfa z największym prądem wiązki dla tego cyklotronu. W czasie aktywacji tarcz ciepło odprowadzane było za pomocą chłodzenia wodnego w celu uniknięcia ich przegrzania. Tarcze aktywowane były wewnętrzną wiązką jonów helu He^+ o maksymalnej energii ok. 32 MeV i prądem wiązki do $1\text{ }\mu\text{A}$. Wązka cząstek alfa bombardowała tarcze pod kątem 90° (tarcza ustawiona była prostopadłe do kierunku padania wiązki). Zmniejszenie energii wiązki cząstek alfa możliwe było przez zmniejszenie promienia, na którym znajdowała się tarcza w cyklotronie lub zastosowanie degraderów aluminiowych przed tarczą docelową. W omawianych eksperymentach tej pracy, została wykorzystana druga metoda zmiany energii wiązki. Energia wiązki cząstek alfa określana była podczas „nocnych” naświetlań tarcz bizmutowych przed

każdym eksperymentem. Energia wyznaczana była za pomocą stosunków aktywności saturacji izotopów astatu (^{211}At i ^{210}At) powstałych w reakcji na naturalnym bizmucie. Metoda wyznaczenia energii ze stosunków aktywności saturacji izotopów astatów została szczegółowo opisana w podrozdziale 5.1.5.

Eksperymenty z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa pochodzącej z cyklotronu U200-P prowadzone były z wykorzystaniem wewnętrznej wiązki, dlatego też przed każdym eksperymentem sprawdzano jej bieg (czyli obszar tarczy, na który padała wiązka). Sprawdzenie biegu wiązki na promieniu $R = 82\text{ cm}$ polegało na naświetleniu papierka ryżowego lub blaszki aluminiowej pokrytej luminoforem (ZnS). Wynikiem takiego naświetlenia był wypalony ślad pozostawiony przez wiązkę na tarczy (Rys. 4.2).



Rysunek 4.2 Wypalony ślad na blaszce pokrytej luminoforem pozostawiony przez wiązkę cząstek alfa (fot. A. Stolarz).

Naświetlania z użyciem wiązek protonów

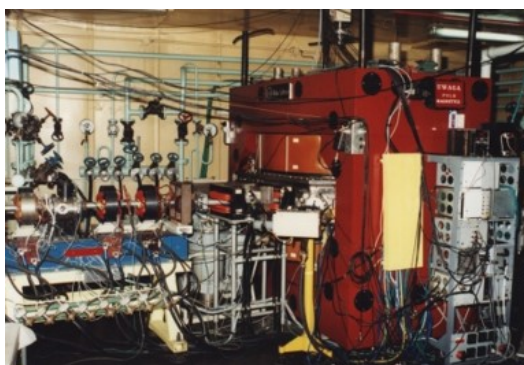
Eksperymenty z wykorzystaniem wiązek protonów dotyczące produkcji metastabilnego radioizotopu ^{99m}Tc zostały przeprowadzone przy użyciu wiązek z dwóch cyklotronów. Pierwszy z nich to medyczny cyklotron PETtrace 840 firmy GE (General Electric Medical Systems) (Rys. 4.3), zainstalowany w Ośrodku Produkcji i Badania Radiofarmaceutyków (OPBR-PET-UW) na terenie Środowiskowego Laboratorium Ciężkich Jonów UW. Cyklotron ten przyspiesza protony do energii 16.5 MeV oraz deuterony do energii 8.4 MeV. Cyklotron PETtrace działa od 2012 roku i produkuje radioizotopy medyczne do badań PET, między innymi: ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , aktywując ciekłe tarcze [29–31]. W celu możliwości wykorzystania wiązki protonów i deuteronów z tego cyklotronu zaprojektowano i zbudowano specjalne stanowisko do aktywacji tarcz stałych, w którym wiązka jest wyprowadzana na zewnątrz cyklotronu (Rys. 4.3) [32]. Projekt ten jest między innymi wynikiem grantu ALTECH, a stanowisko do naświetlań tarcz stałych zostało zgłoszone jako patent [33].

Drugim cyklotronem wykorzystanym do produkcji radioizotopu ^{99m}Tc był cyklotron C30 (Rys. 4.4), zainstalowany w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku. Cyklotron ten przyspiesza protony do energii ok. 30 MeV przy maksymalnym poborze mocy elektrycznej. Jest to cyklotron izochroniczny typu Compact z azymutalną modulacją pola magnetycznego, która wytworzona jest za pomocą czterech prostych sektorów. Izochronizm ruchu cząstek poruszających się z częstotliwością pola przyspieszającego jest uzyskany przez odpowiednie uformowanie kształtu powierzchni sektorów. Prototyp cyklotronu C30 został zaprojektowany i zbudowany w latach 1985–1990. Początkowo był przeznaczony do produkcji radioizotopów



Rysunek 4.3 Cyklotron PETtrace p/d firmy GE [30] (rys. lewy). Stanowisko do aktywacji tarcz stałych [32] (rys. prawy).

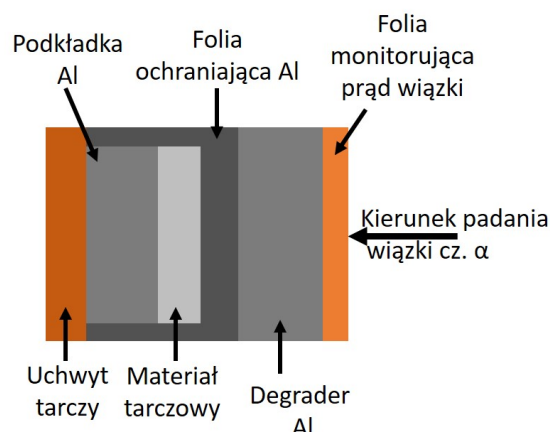
medycznych, a także do badań w dziedzinie fizyki jądrowej oraz do produkcji wybranych izotopów promieniotwórczych [34]. Energię wiązki protonów z cyklotronu C30 wyznaczano metodą TOF (Time Of Flight) [35]. Do naświetlań wiązką protonów z cyklotronu PETtrace stosowano maksymalną energię 16.5 MeV (wg producenta).



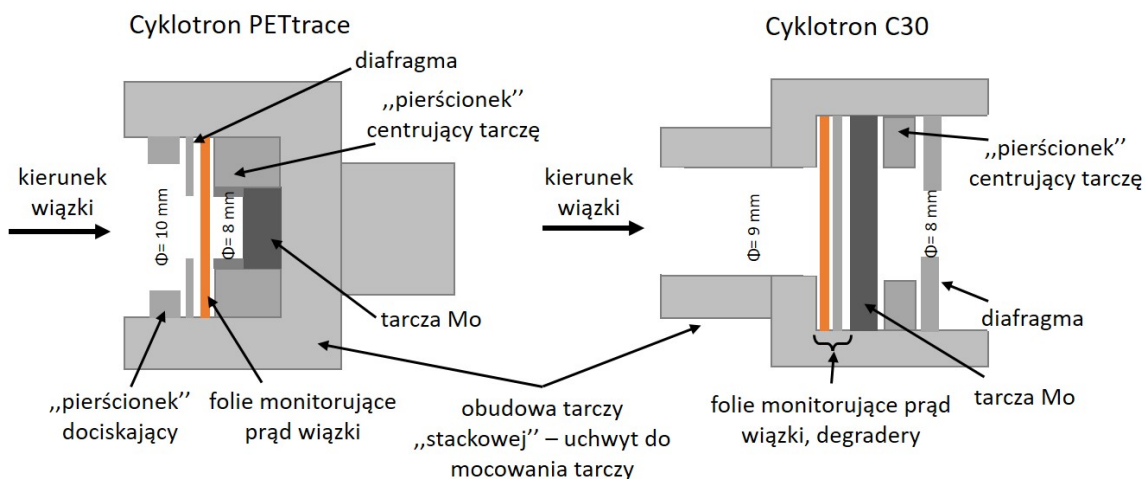
Rysunek 4.4 Cyklotron C30.

W przeprowadzonych eksperymentach (2010–2016) dotyczących produkcji radioizotopów z użyciem wiązek z cyklotronów warszawskich (wiązek cząstek alfa oraz wiązek protonów) zostało naświetlonych w kilkudziesięciu cyklach pomiarowych kilka tarcz. Tarcze aktywowane były stosunkowo niskim prądem ze względu na badania laboratoryjne wybranych obszarów energetycznych i określenie zanieczyszczeń izotopowych powstałych podczas aktywacji tarcz. Degradacja energii możliwa była przez zastosowanie degraderów aluminiowych, które umieszczano pomiędzy folią Al zabezpieczającą aktywowany materiał i folią monitorującą prąd wiązki. Rys. 4.5 i 4.6 przedstawiają schematy układu warstw w tarczy „stackowej” wraz z uchwytem do mocowania w cyklotronie dla wiązki cząstek alfa z cyklotronu U200-P oraz wiązki protonów z cyklotronu PETtrace i C30.

Degradery aluminiowe składały się z kilku folii Al o grubości odpowiadającej degradacji energii z ok. 30 MeV do energii wiązki cząstek alfa wymaganej do naświetlań tarcz. Do określenia grubości degraderów oraz wyznaczenia energii wiązki protonów



Rysunek 4.5 Schemat tarczy „stackowej” wraz z uchwytem do mocowania tarczy w cyklotronie, do aktywacji wiązką cząstek alfa z cyklotronu U200-P.



Rysunek 4.6 Schemat tarczy „stackowej” wraz z uchwytem do mocowania tarczy w cyklotronie, do aktywacji wiązką protonów z cyklotronu PETtrace (lewy) oraz z cyklotronu C30 (prawy).

i wiązki cząstek alfa po przejściu przez kolejne elementy tarczy „stackowej” zostały użyte programy LISE++ [21] oraz SRIM [36] (różnice wyników tych programów wynosiły ok. 0.5 %). Tarcze wykonane były w postaci „kanapek” tzw. tarcz „stackowych” wraz z możliwością monitorowania prądu wiązki przez zastosowanie cienkich folii miedzianych i niklowych. Czas aktywacji tarcz to od kilku minut do kilkunastu godzin, w zależności od rodzaju produkowanego radioizotopu (co związane jest z jego czasem półzaniku). Dokładne parametry aktywacji tarcz oraz warunki naświetlań zostały podane w kolejnym rozdziale przy omawianiu produkcji poszczególnych radioizotopów.

Tarcze do aktywacji zostały wykonane w Pracowni Tarczowej Środowiskowego Laboratorium Ciężkich Jonów UW pod kierunkiem dr hab. Anny Stolarz.

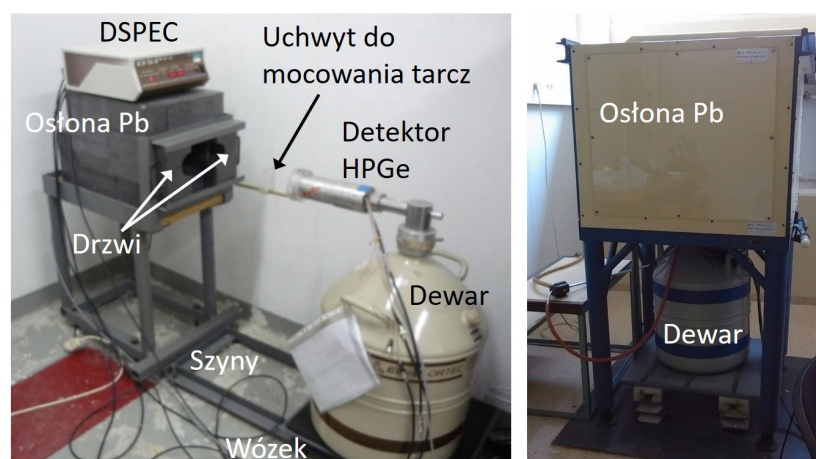
4.2 Zbieranie widm promieniowania gamma aktywowanych tarcz

W omawianych eksperymentach tarcze po zakończeniu aktywacji pozostawały w cyklotronie od 15 min do 1 h (w zależności od uzyskanej aktywności wyprodukowanych radioizotopów) w celu „schłodzenia”. Zgodnie z zasadami bezpieczeństwa tarcze pozostawały w cyklotronie na czas pozwalający na rozpad krótkożyciowych radioizotopów powstałych podczas naświetlania tarczy. Ograniczając w ten sposób narażenie na promieniowanie osób uczestniczących w badaniach. Po wyjęciu tarczy „stackowej” z cyklotronu i jej rozbiórce na kolejne elementy, dokonywano zbierania widm promieniowania gamma, przy użyciu metod spektroskopii gamma. Tarcze umieszczane były przed okienkiem detektora germanowego wysokiej czystości HPGe (ang. high-purity germanium detector). Podczas eksperymentów używano trzech detektorów tego typu, z czego dwa z nich działają w ŚLCJ. Pierwszy to detektor EG&G firmy ORTEC (model: GMX, HPGe 49.1 mm x 49.5 mm) z okienkiem Be o grubości 0.5 mm i wydajnością 15 %, drugi EG&G ORTEC (model: GEM, HPGe 70.1 mm x 69.8 mm) o wydajności 60 %. Trzeci detektor HPGe to EG&G firmy ORTEC (model: GMX-25190-p, HPGe 56.8 mm x 70.0 mm) z okienkiem Be o grubości 0.5 mm znajduje się w NCBJ w Świerku. Dane zbierane były za pomocą systemu DSPEC/ORTEC oraz TUKAN8k/NCBJ, natomiast widma promieniowania gamma analizowano przy użyciu programów Gamma Vision/ORTEC lub TUKAN8k/NCBJ (dla detektorów znajdujących się w ŚLCJ) oraz GENIE2000 (Gamma Acquisition & Analysis V1.4, Copyright 1999 By Canberra Industries) dla detektora w NCBJ. Aktywowane tarcze umieszczane były przed okienkiem detektora w geometrii zależnej od uzyskanej aktywności. Zazwyczaj pierwsze pomiary były wykonane w odległości ok. 100 cm od okienka berylowego detektora HPGe. Po zmniejszeniu aktywności pomiary były wykonywane w mniejszych odległościach, wewnątrz domku z osłoną Pb o grubości 10 cm. Do zbierania widm promieniowania gamma w celu zminimalizowania do ok. 97 % wpływu rentgenowskich fluorescencyjnych linii energetycznych ołowiu (spowodowanych aktywnością mierzonej próbki), stosowano wykładzinę (osłonę) Cu-Sn o grubości 2.5 mm Sn i 0.5 mm Cu. Wykładzina zamocowana była wewnątrz domku ołowianego. Układ do zbierania widm promieniowania gamma składał się z (Rys. 4.7):

- detektora półprzewodnikowego HPGe,
- dewaru z ciekłym azotem (chłodzącym kryształ detektora),
- modułu spektrometru „DSPEC”, w którego skład wchodził: przedwzmacniacz, wzmacniacz, zasilacz wysokiego napięcia, konwerter analogowo-cyfrowy oraz wielokanałowy analizator amplitudy lub moduł TUKAN8k,
- osłony ołowianej (z wykładziną Cu-Sn dla detektorów GMX i GEM w ŚLCJ),
- szyn i wózka służących do przesuwania detektora z dewarem w celu ustalenia odpowiedniej geometrii (dla detektorów GMX i GEM w ŚLCJ),
- komputera z oprogramowaniem służącym do analizy widm promieniowania gamma (*Gamma Vision*, *TUKAN8k*, *GENIE2000*).

Detektor HPGe znajdujący się w ŚLCJ UW osadzony był na mobilnym wózku, który poruszał się po szynach, co pozwoliło na łatwą zmianę geometrii pomiaru dostosowaną do aktywności mierzonej próbki. Wszystkie badane tarcze podczas zbierania widm promieniowania gamma umieszczane były w domku ołowianym. Maksymalna odległość między próbką i okienkiem detektora wynosiła 93 cm, wówczas detektor znajdujący się na wózku odsunięty był całkowicie do tyłu, jak zostało to przedstawione na lewym rys. 4.7. Najmniejsza odległość, przy której przeprowadzano pomiary wynosiła 5.5 cm, wówczas tarcza umieszczana była na uchwycie przymocowanym do detektora (Rys. 4.7 lewy). Innymi odległościami, w których zbierano widma promieniowania gamma były 14.5 cm oraz 30 cm. Jedynie dla geometrii pomiaru 93 cm detektor znajdował się poza domkiem ołowianym. W pozostałych przypadkach tarcza jak i detektor znajdowały się w domku, wówczas zamykano również „drzwi” domku ołowianego.

Detektor HPGe znajdujący się w NCBJ umieszczony był w stałej pozycji. W związku z tym aktywowane tarcze umieszczane były w odległości 3 cm, 23 cm oraz 54 cm od okienka detektora na specjalnie zaprojektowanym stelażu. Detektor znajdował się w domku ołowianym, natomiast dewar z ciekłym azotem poza domkiem. Dla mniejszych geometrii pomiaru (3 cm oraz 23 cm) możliwe było podobnie jak dla detektora w ŚLCJ zamknięcie „drzwi” do domku. W tym przypadku tarcze znajdowały się w górnej części osłony ołowianej (Rys. 4.7 prawy).



Rysunek 4.7 Układ służący do zbierania widm promieniowania gamma aktywowanych tarcz w ŚLCJ UW (rys. lewy) i w NCBJ (rys. prawy).

Podczas zbierania widm promieniowania gamma tarcze umieszczano w takiej odległości od okienka detektora, aby czas martwy nie przekroczył 10 %. Przed każdym eksperymentem oraz po pomiarach przeprowadzano kalibrację detektora: energetyczną oraz wydajnościową we wszystkich geometriach w jakich zbierano widma promieniowania gamma aktywowanych tarcz.

Kalibracje wykonywano zazwyczaj przy użyciu czterech źródeł kalibracyjnych: ^{137}Cs , ^{152}Eu , ^{241}Am oraz ^{133}Ba o znanej aktywności (niepewność aktywności źródeł była na poziomie poniżej 3 %). Wzorce pochodziły z Instytutu Badań Jądrowych Ośrodka Produkcji i Dystrybucji Izotopów w Świerku. Każde źródło kalibracyjne posiadało Świadectwo Pomiarowe z informacjami użytymi do wyznaczenia kalibracji

wydajnościowej. Charakterystyka wzorców kalibracyjnych, które użyto do przeprowadzenia kalibracji detektora została przedstawiona w tabeli 4.1. Parametry rozpadów jądrowych przedstawione w tej tabeli zostały zaczerpnięte z bibliotek National Nuclear Data Center (NNDC), Brookhaven National Laboratory [37]. Na zamieszczonych widmach promieniowania gamma aktywowanych tarcz (w kolejnych rozdziałach) energie emitowanych linii promieniowania gamma zostały podane z zaokrągleniem, dla większej przejrzystości prezentowanych widm.

Tabela 4.1 Parametry źródeł kalibracyjnych użyte do kalibracji detektora HPGe [37].

Źródło kalibracyjne	A_0 [kBq]	$T_{1/2}$ [lata]	Energia [keV]	I_γ [%]
^{137}Cs	319.4	30	661.7	85.20
^{241}Am	273.6	432	13.9	13.30
			17.8	19.40
			26.5	2.40
			59.7	35.90
^{133}Ba	412.5	10.51	53.2	2.20
			81.0	34.06
			276.4	7.16
			302.9	18.30
			356.0	62.05
			383.8	8.94
^{152}Eu	995.0	13.4	121.9	28.40
			244.8	7.54
			344.4	26.52
			779.0	12.94
			964.1	14.60
			1085.9	10.09
			1112.2	13.56
			1408.1	20.80

Kalibracja energetyczna

Kalibracje energetyczne przeprowadzano w celu przypisania konkretnym kanałom analizatora wielokanałowego odpowiadającej im energii rejestrowanego promieniowania. W tym celu każdy wzorec umieszczono w określonej odległości (zazwyczaj 14.5 cm) od okienka detektora i przeprowadzono zbieranie widma promieniowania gamma przez ok. 10 min. Ponieważ numer kanału proporcjonalny jest do energii rejestrowanego promieniowania, dokonano przyporządkowania danemu numerowi kanału, odpowiadającemu środkowi danej linii określonej energii tej linii. Wyznaczono krzywą kalibracji energetycznej wraz ze współczynnikami oraz błędami. Równanie krzywej kalibracji energetycznej przedstawia się następująco:

$$E = ak + b, \quad (4.1)$$

gdzie:

E – energia linii źródła kalibracyjnego,

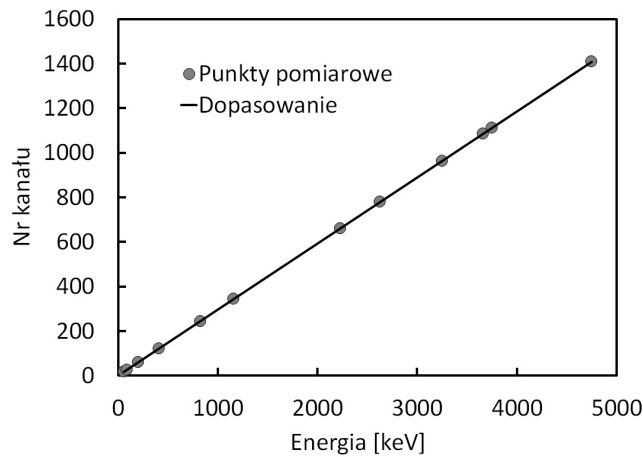
k – numer kanału, odpowiadający środkowi danej linii,

a, b – współczynniki krzywej kalibracji energetycznej.

Współczynniki regresji liniowej wyznaczano Metodą Najmniejszych Kwadratów (MNK). Przykładowa krzywa kalibracji energetycznej detektora HPGe (model GMX) przeprowadzona w geometrii 14.5 cm, została przedstawiona na rys. 4.8. Parametry tej krzywej kalibracyjnej to:

$$a = 0.29650 \pm 0.00002$$

$$b = 0.355 \pm 0.046.$$



Rysunek 4.8 Krzywa kalibracji energetycznej detektora HPGe GMX.

Kalibracja wydajnościowa

Kalibracje wydajnościowe przeprowadzono w celu wyznaczenia aktywności badanych radioizotopów. Podobnie jak w przypadku kalibracji energetycznej, parametry krzywej kalibracji wydajnościowej określono na podstawie widm promieniowania gamma pochodzących od źródeł kalibracyjnych umieszczonych na różnej odległości w miejscu tarczy (3 cm, 5.5 cm, 14.5 cm, 23 cm, 30 cm, 54 cm, 93 cm). Bezwzględną fotopikową wydajność detektora w danej geometrii, dla określonej energii E , wyznaczono na podstawie wzoru (4.2):

$$\varepsilon = \frac{N}{A(t) \cdot I_\gamma \cdot t_L}, \quad (4.2)$$

gdzie:

$A(t)$ – aktywność źródła kalibracyjnego wyznaczona na dzień pomiaru,

ε – wydajność detektora (wartość funkcji efektywności rejestracji kwantów gamma o danej energii E dla danej geometrii pomiaru),

N – liczba zliczeń w rejestrowanej linii energetycznej promieniowania gamma (pole powierzchni linii widmowej po odjęciu tła dla danego izotopu),

I_γ – intensywność kwantu gamma z danego rozpadu (prawdopodobieństwo emisji kwantu w rozpadzie),

t_L – czas zbierania widma (żywy).

Zależność wydajności detektora w danej geometrii od określonej energii została znaleziona w postaci funkcji:

$$\varepsilon(E) = aE^b \exp(cE^d)^g + eE^f, \quad (4.3)$$

gdzie:

ε – wydajność detektora w danej geometrii,

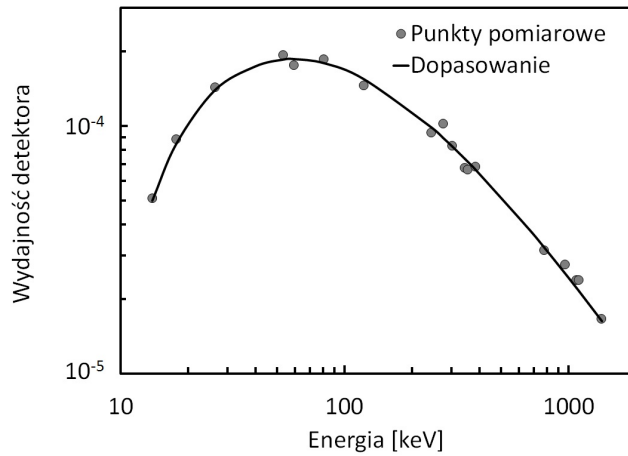
E – energia danej linii,

a, b, c, d, e, f, g – parametry dopasowania funkcji.

Przykładowa krzywa kalibracji wydajnościowej detektora HPGe GMX, dla geometrii 93 cm przedstawiona została na rys. 4.9. Niepewności pomiarowe wydajności detektora w danej geometrii, dla określonej energii, wyznaczono za pomocą różniczki zupełnej. W tym przypadku posługiwaliśmy się tzw. różniczką logarymiczną:

$$\frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} = \frac{\Delta N}{N} + \frac{\Delta A(t)}{A(t)} + \frac{\Delta I_\gamma}{I_\gamma} + \frac{\Delta t_L}{t_L}, \quad (4.4)$$

Średni błąd wydajności detektora HPGe GMX dla geometrii 93 cm wynosi $\Delta\varepsilon = 1.59 \cdot 10^{-6}$. Kalibracje nie zmieniały się między kolejnymi eksperymentami.



Rysunek 4.9 Kalibracja wydajnościowa detektora HPGe GMX w geometrii 93 cm.

4.3 Wyznaczanie aktywności produkowanych radioizotopów oraz prądu wiązki aktywującej tarcze

Wyznaczenie aktywności produkowanych radioizotopów

W celu wyznaczenia aktywności radioizotopów emitujących promieniowanie gamma, które wytwarzane są podczas aktywacji tarcz wiązką z cyklotronu, korzystano ze wzorów podanych poniżej.

Aktywność radioizotopu w czasie zbierania widma promieniowania gamma, który rozpada się ze stałą rozpadu λ i nie jest zasilany przez rozpad innego radioizotopu, produkowanego także w aktywowanej tarczy, wyznaczano ze wzoru:

$$A(t) = \frac{N}{I_\gamma \cdot \varepsilon \cdot t_L}, \quad (4.5)$$

gdzie:

$A(t)$ – aktywność radioizotopu w chwili zbierania widma promieniowania gamma,

ε – wydajność detektora,

N – liczba zliczeń po odjęciu tła w analizowanej linii widmowej,

I_γ – intensywność kwantu gamma emitowanego przez badany radioizotop,

t_L – czas zbierania widma (żywy).

Ponieważ widma promieniowania gamma każdej tarczy zbierane były co pewien okres (w celu śledzenia i wyznaczenia zanieczyszczeń radioizotopowych) aktywności radioizotopów wyznaczano na podstawie kilku pomiarów. Aktywności produkowanych radioizotopów w chwili zakończenia aktywacji tarcz $A(EOB)$ wyznaczano przez dopasowanie krzywej rozpadu do punktów pomiarowych w programie Excel lub QutiPlot. W sytuacji, w której nie dysponowano odpowiednią ilością widm promieniowania gamma, z których można było wyznaczyć aktywność radioizotopu (spowodowanych np. zbyt krótkim czasem półzaniku radioizotopu), aktywność w chwili zakończenia aktywacji tarczy określano ze wzoru:

$$A(EOB) = \frac{A(t)}{e^{-\lambda t}}, \quad (4.6)$$

gdzie:

$A(EOB)$ – aktywność radioizotopu w chwili zakończenia aktywacji tarczy (End of Bombardment),

t – czas jaki upłynął od zakończenia aktywacji tarczy do chwili, w której zaczynamy zbierać widmo,

λ – stała półzaniku radioizotopu, którego linie promieniowania gamma obserwowano na zebranych widmach promieniowania gamma.

Niepewności pomiarowe wyznaczano metodą różniczki zupełnej.

W przypadku, gdy podczas rozpadu radioizotopu 2 następowało jego zasilanie, przez rozpad radioizotopu 1 oraz oba były produkowane bezpośrednio w reakcji (podczas aktywacji tarczy w cyklotronie), całkowitą aktywność $[A(t)_2]_{cal.}$ radioizotopu pochodnego-2, w chwili pomiaru, będącą sumą produkcji bezpośredniej i pośredniej (4.7), wyznaczano ze wzoru (4.5).

$$[A(t)_2]_{cal.} = [A(t)_2]_{pośr.} + [A(t)_2]_{bezpośr.} \quad (4.7)$$

Aktywność radioizotopu pochodnego-2 (w czasie zbierania widma promieniowania gamma), powstałego z rozpadu izotopu macierzystego ($[A(t)_2]_{pośr.}$) wyznaczano z poniższego wzoru:

$$[A(t)_2]_{po\acute{s}r.} = \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) f A(EOB)_1 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + [A(EOB)_2]_{po\acute{s}r.} e^{-\lambda_2 t}, \quad (4.8)$$

gdzie pierwszy człon określa rozpad radioizotopu macierzystego do pochodnego, po zakończeniu aktywacji tarczy, natomiast drugi określa ten sam rozpad, ale w czasie aktywacji tarczy. Współczynnik f oznacza prawdopodobieństwo rozpadu radioizotopu macierzystego do pochodnego, a wartości dla konkretnych radioizotopów można znaleźć w referencji [37].

Aktywność radioizotopu pochodnego–2 pochodzącą z rozpadu izotopu macierzystego w czasie aktywacji tarczy Δt wyznaczano z poniższego wzoru:

$$[A(EOB)_2]_{po\acute{s}r.} = f \frac{A(EOB)_1}{(1 - e^{-\lambda_1 \Delta t})} \left(1 - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 \Delta t} + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 \Delta t} \right). \quad (4.9)$$

Natomiast aktywność radioizotopu pochodnego–2 w chwili zakończenia aktywacji tarczy, produkowanego bezpośrednio w reakcji $[A(EOB)_2]_{bezpo\acute{s}r.}$ wyznaczano z poniższego wzoru:

$$[A(EOB)_2]_{bezpo\acute{s}r.} = ([A(t)_2]_{cal.} - [A(t)_2]_{po\acute{s}r.}) e^{\lambda_2 t}. \quad (4.10)$$

Przedstawione powyżej wzory opisujące metodę wyznaczenia aktywności radioizotopów zostały zaadoptowane z prac [38, 39].

W celu wyznaczenia aktywności radioizotopów, których emitowane linie energetyczne nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma, stosowano wzory uwzględniające przekroje czynne, uzyskane np. z programów komputerowych EMPIRE lub TALYS. Aktywowane tarcze do produkcji radioizotopów były stosunkowo „grube”. Wówczas produkcja określonego radioizotopu zachodziła zazwyczaj w całej grubości tarczy i zmieniała się wraz z degradacją energii w materiale tarczowym (zmiana przekroju czynnego), przy założeniu stałego prądu wiązki podczas aktywacji. Aktywności radioizotopów lub ilości produkowanych atomów tego radioizotopu wyznaczane były przy użyciu wzorów z pracy [40]. We wzorach tych zamiast przekrojów czynnych zastosowano wyznaczone wydajności produkcji TTY lub TY (podrozdział 3.3.4) wytwarzanych radioizotopów. Pozwoliło to na uwzględnienie zmiany przekroju czynnego wraz z degradacją energii wiązki wywołującej reakcje. Aktywność radioizotopu produkowanego bezpośrednio w reakcji (indeks 1) w czasie t po zakończeniu aktywacji tarczy (Δt) wyznaczano ze wzoru (4.11):

$$A(t)_1 = TTY_1 \cdot \tau_1 \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda_1 \Delta t}) e^{-\lambda_1 t}, \quad (4.11)$$

gdzie: I – prąd wiązki jonów, τ – czas życia radioizotopu.

W tym wzorze wartość $e^{-\lambda t}$ opisuje rozpad aktywności radioizotopu po zakończeniu aktywacji tarczy, natomiast iloczyn znajdujący się przed tym członem, aktywność tego radioizotopu produkowaną w czasie aktywacji tarczy.

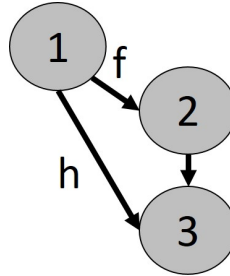
Aktywność radioizotopu pochodnego (indeks 2) w czasie t po zakończeniu aktywacji tarczy (Δt), który produkowany jest bezpośrednio w reakcji oraz produkowany jest przez rozpad radioizotopu macierzystego (indeks 1) z prawdopodobieństwem rozpadu

f wyznaczano z następującego wzoru:

$$A(t)_2 = I \left[(TTY_2 \cdot \tau_2 + f \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} TTY_1 \cdot \tau_1) \cdot (1 - e^{-\lambda_2 \Delta t}) e^{-\lambda_2 t} \right] - I \left[(f \frac{\lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} TTY_1 \cdot \tau_1 (1 - e^{-\lambda_1 \Delta t}) e^{-\lambda_1 t} \right]. \quad (4.12)$$

Aktywność radioizotopu pochodnego (indeks 3), który produkowany jest bezpośrednio w reakcji oraz pośrednio przez rozpad radioizotopu macierzystego (indeks 2) i przez rozpad izotopu macierzystego (indeks 1), który rozpada się z prawdopodobieństwem f do radioizotopu o indeksie 2 i prawdopodobieństwem h do radioizotopu o indeksie 3 (Rys. 4.10) wyznaczano z następującego wzoru:

$$A(t)_3 = I \left[\left(TTY_3 \cdot \tau_3 + \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_3} TTY_2 \cdot \tau_2 + (f \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_3} + h) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_3} TTY_1 \cdot \tau_1 \right) (1 - e^{-\lambda_3 \Delta t}) e^{-\lambda_3 t} \right] + I \left[\left(TTY_2 \cdot \tau_2 + f \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} TTY_1 \cdot \tau_1 \right) \frac{\lambda_3}{\lambda_3 - \lambda_2} (1 - e^{-\lambda_2 \Delta t}) e^{-\lambda_2 t} \right] + I \left[\left(h + f \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) \frac{\lambda_3}{\lambda_3 - \lambda_1} TTY_1 \cdot \tau_1 (1 - e^{-\lambda_1 \Delta t}) e^{-\lambda_1 t} \right]. \quad (4.13)$$



Rysunek 4.10 Schemat rozpadu izotopu macierzystego.

W celu wyznaczenia aktywności radioizotopów 1, 2 i 3 w chwili zakończenia aktywacji tarczy, za wartość t we wzorach (4.11–4.13) należy przyjąć zero. Natomiast w celu wyznaczenia liczby wyprodukowanych jąder N_{NR} danego radioizotopu korzystano z poniższego wzoru:

$$N_{NR} = A \cdot \tau. \quad (4.14)$$

Wyznaczenie prądu wiązki z cyklotronu

W przeprowadzonych eksperymentach prąd wiązki aktywującej badane tarcze wyznaczano na podstawie aktywności radioizotopów wytwarzanych w reakcjach z izotopami folii monitorujących, które były jednym z elementów tarczy „stackowej”. Dla wiązki cząstek alfa prąd określany był na podstawie aktywności dwóch radioizotopów:

^{67}Ga oraz ^{65}Zn , produkowanych w reakcjach $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{67}\text{Ga}$ oraz $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{65}\text{Zn}$ w naturalnej cienkiej folii miedzianej ^{nat}Cu (firmy ISOFLEX, USA). Natomiast prąd wiązki protonów określano na podstawie aktywności radioizotopów $^{62,63,65}\text{Zn}$, produkowanych w reakcji $^{nat}\text{Cu}(p, x)^{62,63,65}\text{Zn}$ w cienkiej folii miedzianej oraz radioizotopu ^{57}Ni wytwarzanego w reakcji $^{nat}\text{Ni}(p, x)^{57}\text{Ni}$ w cienkiej folii niklowej. W tabeli 4.2 zostały przedstawione parametry rozpadów jądrowych radioizotopów, które użyto do wyznaczenia ich aktywności, na podstawie zebranych widm promieniowania gamma. Parametry te zostały zaczerpnięte z bibliotek National Nuclear Data Center (NNDC), Brookhaven National Laboratory [37]. Niepewności pomiarowe wyznaczono metodą różniczki zupełnej.

Tabela 4.2 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów użytych do wyznaczenia prądu wiązki z cyklotronu [37].

Radioizotop	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	I_γ [%]
^{67}Ga	3.2617 d	184.58	21.41
		208.95	2.46
		300.22	16.64
		393.53	4.56
^{62}Zn	9.26 h	548.35	15.30
		596.56	26.00
^{63}Zn	38.47 min	669.62	8.20
		962.06	6.50
^{65}Zn	244 d	1115.54	50.60
^{57}Ni	35.6 h	127.16	16.70
		1377.63	81.70

Prąd wiązki cząstek bombardujących tarczę wyznaczono z następującego wzoru:

$$I = \frac{A(EOB) \cdot \tau \cdot M}{3.8 \cdot 10^9 \cdot \sigma \cdot \Delta t \cdot x \cdot \rho}, \quad (4.15)$$

gdzie:

I – prąd wiązki aktywującej tarczę [μA],

$A(EOB)$ – aktywność radioizotopu w chwili zakończenia aktywacji tarczy [Bq],

τ – czas życia radioizotopu [s],

M – masa atomowa folii monitorującej [g/mol],

σ – przekrój czynny produkowanego radioizotopu dla określonej energii [mb],

Δt – czas aktywacji tarczy [s],

x – grubość folii monitorującej [cm],

ρ – gęstość folii monitorującej [g/cm^3].

Wzór (4.15) można wyprowadzić z równania (3.7), w którym liczba produkowanych jąder konkretnego radioizotopu N_{NR} wynosi:

$$N_{NR} = \frac{A(EOB)}{\lambda} = A(EOB) \cdot \tau. \quad (4.16)$$

Wzór (4.15) jest poprawny dla radioizotopów, których czasy półżycia są dużo

większe od czasu aktywacji tarczy ($T_{1/2} \gg \Delta t$). Dla radioizotopów o krótkich czasach półżaniku wartość:

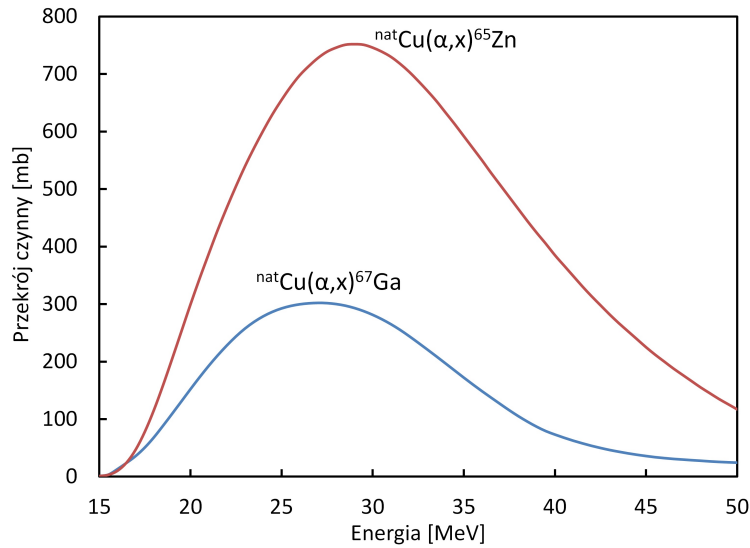
$$\frac{A(EOB) \cdot \tau}{\Delta t} \simeq \frac{A(EOB)}{(1 - e^{-\lambda \cdot \Delta t})}, \quad (4.17)$$

wówczas wzór (4.15) przyjmuje postać:

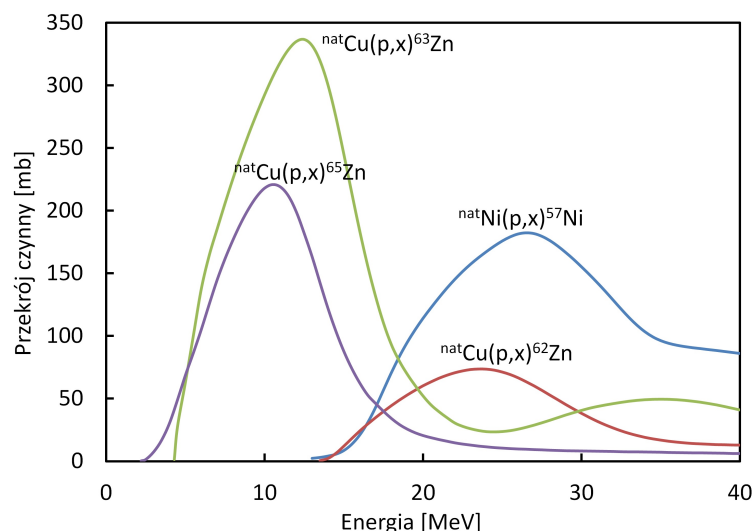
$$I = \frac{A(EOB) \cdot M}{3.8 \cdot 10^9 \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot \Delta t}) \cdot x \cdot \rho}. \quad (4.18)$$

Wzór (4.18) jest także rekomendowanym wzorem przez IAEA do wyznaczania przekroju czynnego produkcji radioizotopów na cienkich foliach [41].

Do wyznaczenia prądu wiązki aktywującej tarczę podczas przeprowadzonych eksperymentów stosowano rekomendowane przekroje czynne produkcji radioizotopów galu, cynku i niklu (^{67}Ga , $^{62,63,65}\text{Zn}$, ^{57}Ni) produkowanych w reakcjach w naturalnych foliach monitorujących (miedzi i niklu). Na rys. 4.11 przedstawiono rekomendowane przekroje czynne produkcji radioizotopów w reakcjach w naturalnej folii miedzianej aktywowanej wiązką cząstek alfa, natomiast na rys. 4.12 radioizotopów produkowanych w reakcjach w naturalnej folii miedzianej i niklowej aktywowanej wiązką protonów. Wartości przekrojów czynnych pochodzą z baz danych Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA) [42].



Rysunek 4.11 Rekomendowane przez IAEA przekroje czynne produkcji radioizotopów ^{65}Zn i ^{67}Ga wytwarzanych w reakcjach z izotopami naturalnej miedzi, aktywowanej wiązką cząstek alfa [42].

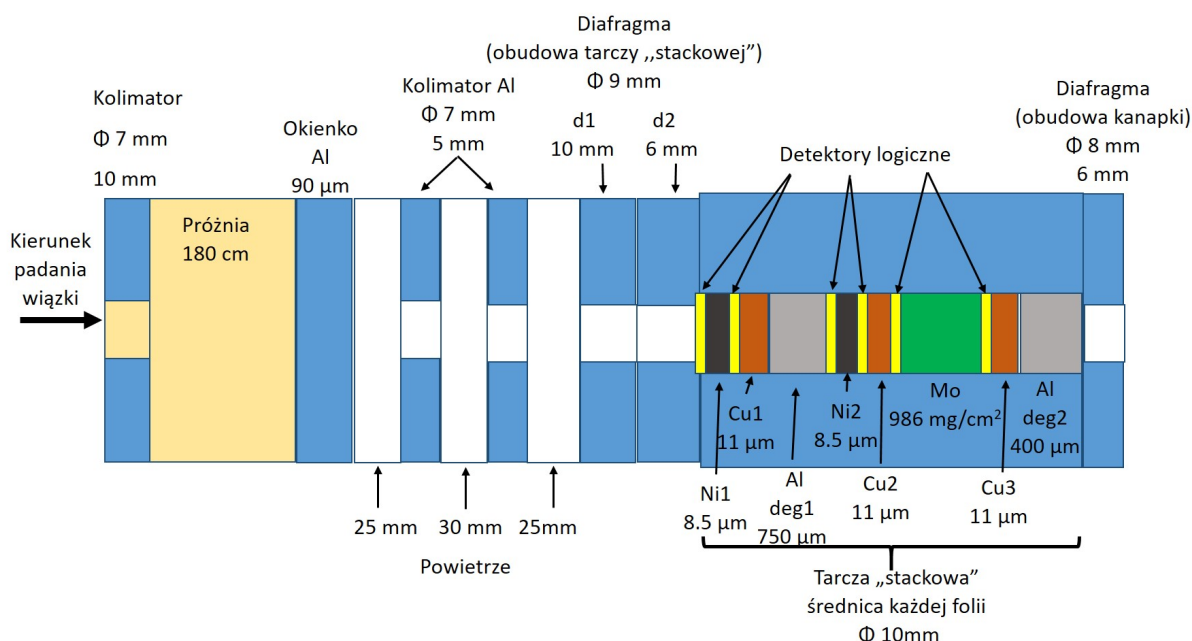


Rysunek 4.12 Rekomendowane przez IAEA przekroje czynne produkcji radioizotopów $^{62,63,65}\text{Zn}$ oraz ^{57}Ni wytwarzanych w reakcjach z izotopami naturalnej miedzi i naturalnego niklu, aktywowanych wiązką protonów [42].

4.4 Symulacje rozmycia energetycznego i przestrzennego wiązki protonów w tarczy „stackowej”

W celu lepszego poznania procesów zachodzących podczas naświetlań tarcz „stackowych” przeprowadzono odpowiednie symulacje. Tarcze do aktywacji w cyklotronie miały postać tarcz „stackowych”, składających się z folii monitorujących prąd wiązki, degraderów aluminiowych oraz tarcz docelowych. Stąd degradacja energii na każdym z elementów „kanapki” zachodziła w różnym stopniu, w zależności od grubości elementu i materiału z jakiego został wykonany. W celu określenia rozmycia energetycznego i przestrzennego wiązki po przejściu przez kolejne elementy tarczy wykonano symulacje przy użyciu pakietu GEANT4 [43], wykorzystującego obliczenia statystyczne metodą Monte Carlo. W programie GEANT4 zasymulowano układ do aktywacji tarcz w cyklotronie uwzględniający zarówno elementy wyprowadzenia wiązki z cyklotronu, jak również elementy obudowy tarczy oraz samej tarczy „stackowej”. Założono także stały prąd i energię wiązki protonów podczas aktywacji. Poniżej przykładowo został przedstawiony jeden z zasymulowanych eksperymentów produkcji radioizotopu ^{99m}Tc , wytwarzanego w reakcji z izotopami tarczy molibdenowej aktywowanej wiązką protonów z cyklotronu C30. Schemat układu pomiarowego jaki został zasymulowany zaprezentowano na rys. 4.13.

Energia wiązki protonów z cyklotronu wynosiła 28.73 MeV z rozmyciem energetycznym ± 0.70 MeV. W symulacji założono jednorodny rozkład natężenia wiązki protonów padających na okienko Al ($90\ \mu\text{m}$) w kształcie koła. Po wyprowadzeniu wiązki protonów z cyklotronu, protony przechodziły przez kołowy kolimator o średnicy $\Phi = 7$ mm. Kolimator umieszczony był w odległości 180 cm od aluminiowego okienka o grubości $90\ \mu\text{m}$, zamykającego jonowód, oddzielając próżnię od powietrza. Dalej wiązka protonów przechodziła przez powietrze (80 mm), w którym umiesz-

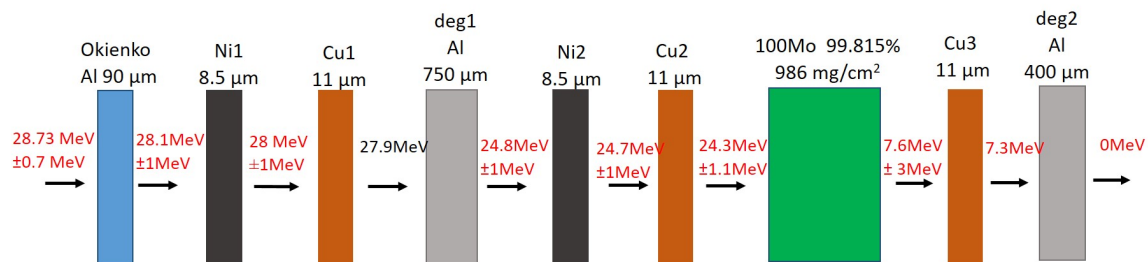


Rysunek 4.13 Schemat zasymulowanego układu pomiarowego.

czony były dwa kolimatory o średnicy $\Phi = 7$ mm i grubościach aluminium 5 mm. Odległość między kolimatorami wynosiła 30 mm. Następnie wiązka protonów padała na tarczę „stackową” znajdującą się w aluminiowej obudowie z dwoma diafragmami $\Phi = 9$ mm i grubościami Al d1=10 mm i d2=6 mm. Łącznie po okienku Al oddzielającym próżnię od powietrza protony przechodziły przez powietrze o grubości ok. 106 mm. Następnie wiązka protonów w pierwszej kolejności padała na dwie folie monitorujące prąd wiązki (Ni o grubości $8.5 \mu\text{m}$ oraz Cu o grubości $11 \mu\text{m}$). W dalszej kolejności na degrader aluminiowy o grubości $750 \mu\text{m}$, dwie folie monitorujące (Ni i Cu), tarczę molibdenową ^{100}Mo o grubości 986 mg/cm^2 , folię Cu ($11 \mu\text{m}$) oraz drugi degrader Al ($400 \mu\text{m}$) pozwalający na całkowitą absorpcję wiązki protonów. Średnica wszystkich elementów tarczy „stackowej” wynosiła $\Phi = 10$ mm. Detektory logiczne rejestrujące liczbę cząstek przechodzących przez średnicę określonego elementu tarczy „stackowej” oraz rejestrujące ich energię zostały zasymulowane w 6 miejscach układu eksperymentalnego (Rys. 4.13).

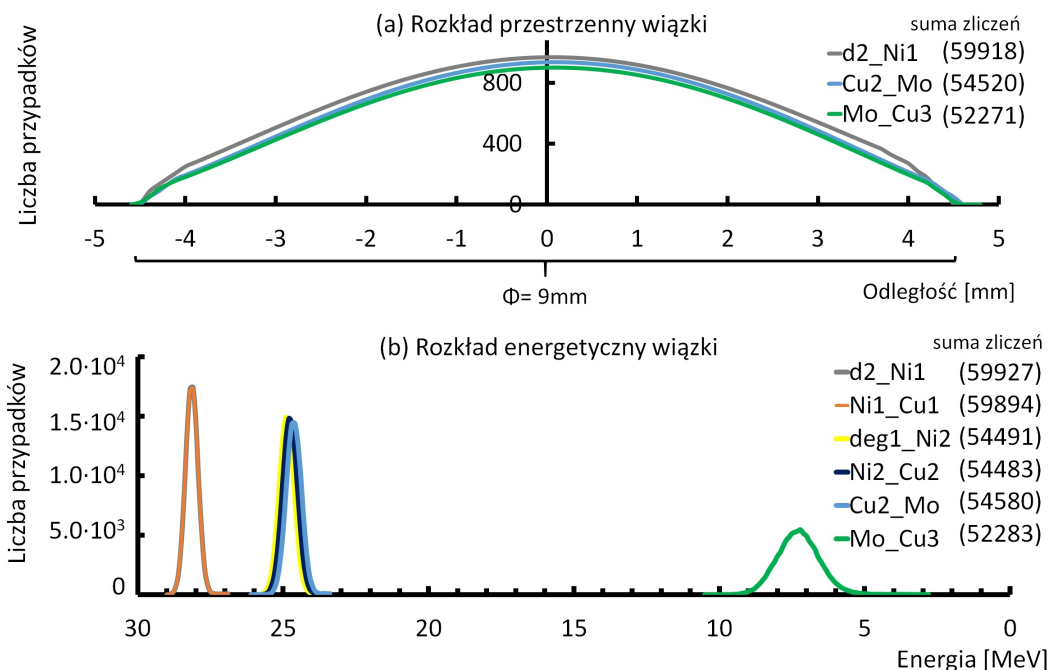
Detektory logiczne umieszczono na średnicy folii monitorujących prąd wiązki protonów. Pierwsza średnica, na której umieszczano detektory logiczne znajdowała się pomiędzy diafragmą d2 i pierwszą folią niklową Ni1, druga między pierwszą folią niklową Ni1, a pierwszą folią miedzianą Cu1. Kolejne detektory logiczne znajdowały się między pierwszym degraderem aluminiowym deg1, a drugą folią niklową Ni2, następne między folią niklową Ni2 a folią miedzianą Cu2. Piąty zestaw detektorów logicznych umiejscowiony został pomiędzy drugą folią miedzianą Cu2 a grubą tarczą molibdenową Mo. Ostatni zestaw detektorów znajdował się między tarczą molibdenową Mo i trzecią folią monitorującą Cu3 (Rys. 4.13).

Wiązka protonów przechodząc przez kolejne warstwy tarczy „stackowej” była degradowana. Energia protonów po przejściu przez kolejne elementy tarczy wraz z rozkładem energetycznym została przedstawiona na rys. 4.14.



Rysunek 4.14 Schemat tarczy „stackowej” z zaznaczoną degradacją i rozmyciem energii wiązki protonów.

Na rys. 4.15 przedstawiono wyniki symulacji omawianego pomiaru eksperymentalnego aktywacji tarczy „stackowej” wiązką protonów wraz z rozmyciem przestrzennym i energetycznym wiązki. Oprócz degradacji energii wiązki protonów w kolejnych elementach tarczy „stackowej” dochodzi również do poszerzenia rozkładu energetycznego i przestrzennego wiązki. Ze względu na statystyczny charakter oddziaływania cząstek naładowanych z materią, tracą one stopniowo swoją energię początkową, aż do zupełnej termalizacji w absorbencie.



Rysunek 4.15 Rozkład przestrzenny (a) oraz degradacja energii wraz z rozmyciem energetycznym (b) wiązki protonów aktywującej tarczę „stackową”. Wyniki symulacji komputerowych programem GEANT4.

Dla tarcz, których grubości są niewielkie rozmycie energetyczne oraz przestrzenne wiązki jest małe. Wraz ze wzrostem grubości aktywowanej tarczy rozmycie energii wzrasta. Równocześnie liczba rejestrowanych protonów przez umieszczone na kolejnych średnicach detektory logiczne nieznacznie spada. W analizowanym przypadku różnica sumy zliczeń zarejestrowanych protonów między pierwszym (d2_Ni1), a ostat-

nim (Mo-Cu3) zestawem detektorów logicznych wynosi ok. 13 % (Rys. 4.15). Okazuje się, że wyznaczenie prądu wiązki aktywującej grube tarcze nie jest trywialne. Związane jest to z rozmyciem energetycznym i przestrzennym wiązki po przejściu przez kolejne elementy tarczy „stackowej”. Dlatego podczas eksperymentów, w których aktywowane są tarcze „stackowe” w celu poprawnego wyznaczenia prądu wiązki, folia monitorująca powinna być odpowiednio cienka i znajdować się tuż przed tarczą docelową. Dodatkowo, jeśli tarcza docelowa jest dość gruba prąd wiązki będzie w niej w niewielkim stopniu spadał w funkcji grubości. Innym czynnikiem wpływającym w znaczący sposób na wyznaczenie prądu wiązki jest dobra znajomość przekrojów czynnych produkcji radioizotopów, powstałych na izotopach tarczy monitorującej. Prąd wiązki wyznaczany jest na podstawie aktywności produkowanych radioizotopów, powstających w reakcjach jądrowych na stabilnych izotopach w foliach monitorujących. Do monitorowania prądu wiązki należy wybierać takie radioizotopy, dla których przekroje czynne określonej reakcji są dobrze znane. Najlepiej jeśli dla określonej energii wiązki bombardującej folię znajdujemy się w maksimum przekroju czynnego albo w tzw. obszarze „plateau”, wówczas mamy pewność, że błąd wyznaczenia prądu będzie najmniejszy. Najgorzej jeśli dla określonej energii przekrój czynny na produkcję radioizotopu gwałtownie wzrasta lub spada. Wtedy niewielka zmiana energii łącznie z określonym rozmyciem energetycznym może spowodować kolosalną różnicę w wartościach przekrojów czynnych, a tym samym w wyznaczonym prądzie wiązki.

Orientacyjne określenie poszerzenia przestrzennego wiązki punktowej można w łatwy sposób wyznaczyć na podstawie wzorów z pracy [44].

Rozdział 5

Wytwarzanie radioizotopów przy użyciu wiązek z cyklotronów warszawskich

W poniższym rozdziale zostały przedstawione wyniki eksperymentów dotyczących produkcji radioizotopów medycznych przy użyciu wiązek z cyklotronów warszawskich. Omówienie produkcji każdego radioizotopu zostało podzielone na kilka części: charakterystykę radioizotopu, aktywację tarcz, tarcze, wyniki aktywacji tarcz, dyskusję wyników. W pierwszej części przedstawiono między innymi możliwe drogi produkcji prezentowanego radioizotopu, schematy rozpadów oraz jego zastosowanie w medycynie. W kolejnej części omówiono warunki aktywacji tarcz, w następnej produkcję i konstrukcję aktywowanych tarcz „stackowych”. W części opisującej wyniki przedstawiono między innymi: wyznaczone wydajności produkcji (TTY, TY, SY) radioizotopów oraz porównano je z przewidywaniami teoretycznymi i danymi literaturowymi, zanieczyszczenia radioizotopowe, jak również przedstawiono rozwiązania pozwalające na zmniejszenie zanieczyszczeń radioizotopowych. W ostatniej części dokonano podsumowania i oceniono możliwość medycznego zastosowania produkowanego radioizotopu.

5.1 Charakterystyka radioizotopu astatu ^{211}At

Radioizotop ^{211}At ze względu na swoje własności fizyczne znalazł zastosowanie w celowanej terapii cząstkami alfa. Metoda ta polega na znakowaniu radioizotopem biocząsteczek, które następnie są selektywnie dostarczane do guza nowotworowego, co pozwala na efektywne leczenie małych guzów nowotworowych. Radioizotopy mające zastosowanie terapeutyczne charakteryzują się emisją promieniowania β (np. ^{131}I , ^{90}Y) lub α . Radioizotopy emitujące cząstki β charakteryzują się stosunkowo dużym zasięgiem w tkankach oddając swoją energię na drodze kilku milimetrów, w przeciwieństwie do cząstek α , których deponacja energii następuje na drodze do ok. $80\ \mu\text{m}$. Terapia celowana cząstkami α (TAT Targeted Alpha Therapy) znalazła więc zastosowanie w leczeniu chorób resztkowych (ze wzg. na krótki ich zasięg) między innymi: zmian mikrometastatycznych, marginesów guzów nowotworowych, pozostałych po re-

sekcji chirurgicznej guza oraz tzw. guzów w obiegu (białaczki, chłoniaki) [45].

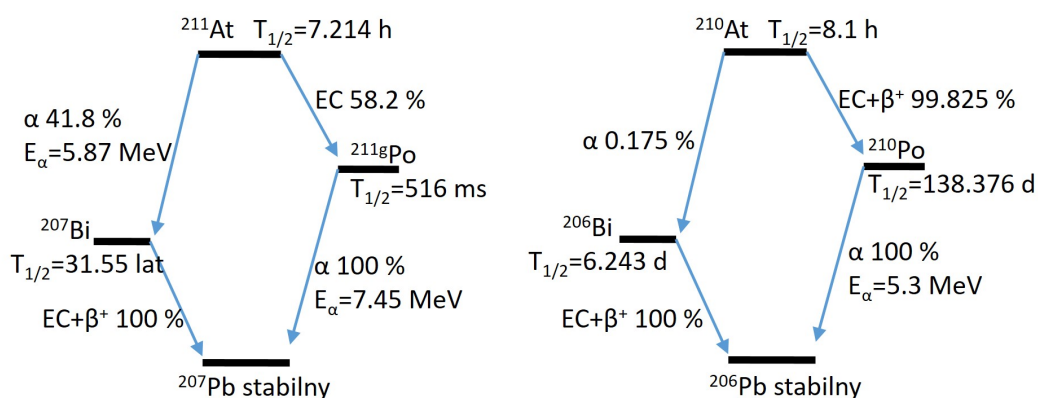
Izotopy emitujące cząstki α charakteryzują się niewielkim zasięgiem, wysoką energią, wysokim współczynnikiem LET (*Linear Energy Transfer*), a co za tym idzie szeregiem zalet radiobiologicznych. Głównymi z nich są: wysoka względna skuteczność biologiczna (RBE *Relative Biological Effectiveness*); cytotoksyczna skuteczność cząstek α jest mniej zależna od dawki, w porównaniu z cząstkami β ; wartość współczynnika wzmocnienia tlenowego wynosi ok. 1 (czyli podobne wyniki leczenia można osiągnąć dla komórek niedotlenionych oraz dotlenionych); promieniowanie nie jest zależne od cyklu komórki, w którym się ona znajduje. W wyniku narażenia komórek na promieniowanie α dochodzi do pęknięcia podwójnej helisy DNA, która z dużym prawdopodobieństwem nie zostanie naprawiona. Związane jest to z gęstością jonizacji, porównywalną ze średnicą podwójnej nici DNA.

Obecnie najczęściej wykorzystywanymi emiterami promieniowania α w medycynie nuklearnej są: ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{211}At . Niestety nawet te najczęściej stosowane posiadają wady wpływające na efekt terapeutyczny, np. krótki okres półzaniku (^{213}Bi , $T_{1/2} = 45.59 \text{ min}$; ^{212}Bi , $T_{1/2} = 60.55 \text{ min}$), trudna produkcja (^{149}Tb , $T_{1/2} = 4.12 \text{ h}$), problematyczne etykietowanie (^{224}Ra , $T_{1/2} = 3.66 \text{ d}$; ^{223}Ra , $T_{1/2} = 11.43 \text{ d}$) oraz ucieczka produktów rozpadu (^{212}Pb , $T_{1/2} = 10.64 \text{ h}$; ^{225}Ac , $T_{1/2} = 10 \text{ d}$). Jednak najbardziej obiecującym kandydatem wśród alfa emiterów jest izotop ^{211}At , mający zastosowanie w celowanej terapii cząstkami α . Radioizotop ^{211}At został odkryty w 1940 roku przez Corson'a i współpracowników w wyniku bombardowania ^{209}Bi cząstkami α [46].

Radioizotop ^{211}At charakteryzuje się czasem półzaniku wynoszącym 7.214 h, który jest na tyle długi, aby radiofarmaceutyk mógł być selektywnie dostarczony do komórek nowotworowych. Właściwości rozpadu tego izotopu pozwalają wykorzystać go nie tylko do terapii nowotworów, ale również do obrazowania scyntygraficznego, które pozwala na zdefiniowanie gromadzenia się radiofarmaceutyka w tkankach.

Izotop ^{211}At rozpada się dwoma drogami do stabilnego ^{207}Pb , produkując jedną cząstkę α na rozpad. Astat rozpadając się pierwszą ścieżką (41.8 %) przechodzi do ^{207}Bi , o czasie półzaniku 31.55 lat, emitując cząstkę α o energii 5.87 MeV. Następnie ^{207}Bi poprzez wychwyt elektronu (EC–Electron Capture) i towarzyszący mu rozpad β^+ przechodzi do ^{207}Pb . W drugiej ścieżce (58.2 %) ^{211}At rozpada się poprzez wychwyt elektronu do ^{211g}Po o czasie półzaniku 516 ms. Wówczas towarzyszy mu także emisja promieniowania X, które może być wykorzystywane do obrazowania wychwyty radiofarmaceutyka zawierającego ^{211}At przez komórki zmienione nowotworowo. Następnie obserwowane jest przejście ^{211}Po do stabilnego ^{207}Pb , związane z emisją cząstki α (100 %) o energii 7.45 MeV (Rys. 5.1 lewy) [47]. Radioizotop ^{211}At w tkankach ma średni zasięg od 55 do 80 μm , odpowiednio dla niższej i wyższej energii, przy której średnia skuteczność biologiczna promieniowania jonizującego jest najwyższa.

Oprócz izotopu ^{211}At powstającego w czasie aktywacji tarczy bizmutowej wiązką cząstek alfa o energii większej niż 29 MeV (próg reakcji), produkowany jest radioizotop ^{210}At w reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ (Rys. 3.4). Radioizotop ten charakteryzuje się czasem półzaniku wynoszącym $T_{1/2} = 8.1 \text{ h}$ i podobnie jak dla ^{211}At jego rozpad zachodzi dwoma drogami (Rys. 5.1 prawy). W pierwszej ścieżce ^{210}At z prawdopodobieństwem emisji cząstki alfa równym 0.175 % rozpada się do ^{206}Bi , o czasie półzaniku $T_{1/2} = 6.243 \text{ d}$, który następnie przechodzi do stabilnego ^{206}Pb . Druga ścieżka rozpadu, przez wychwyt elektronu, zachodzi z prawdopodobieństwem 99.825 %, produkując



Rysunek 5.1 Schemat rozpadu radioizotopu ^{211}At (rys. lewy) i ^{210}At (rys. prawy) [47].

^{210g}Po o czasie półzaniku $T_{1/2} = 138.376\text{ d}$. Następnie ^{210g}Po w wyniku emisji cząstek alfa przechodzi także do stabilnego ^{206}Pb [47]. Radioizotop ^{210g}Po ze względu na długi półokres rozpadu i własności chemiczne jest bardzo niebezpieczny dla pacjenta. Związane jest to z emisją cząstek alfa o energii 5.3 MeV podczas jego rozpadu. Cząstki alfa charakteryzują się wysokim współczynnikiem LET, stąd deponacja energii następuje na krótkim odcinku drogi powodując duże uszkodzenia komórek. Izotop ^{210g}Po ma duże powinowactwo do szpiku kostnego, dlatego też deponuje swoją dawkę właśnie w nim. Szpik kostny jest jedną z najbardziej wrażliwych tkanek na działanie promieniowania (wagowy współczynnik tkanki $w_T = 0.12$ [48]), stąd ograniczenie udziału ^{210}At w produkcji ^{211}At jest niezbędne.

O ile w trakcie wydzielania izotopu astatu z tarczy bizmutowej izotopy będące zanieczyszczeniami (niebędące izotopami astatu) można oddzielić chemicznie, o tyle izotopów produkowanych w czasie rozpadu już nie. Dlatego zmniejszenie energii wiązki cząstek alfa podczas produkcji ^{211}At do celów medycznych jest konieczne. Produkcja radioizotopu ^{211}At jest ograniczona ze względu na małą ilość dostępnych cyklotronów na świecie, dysponujących wiązką cząstek alfa o energii ok. 30 MeV [49]. Inną mniej konkurencyjną metodą produkcji ^{211}At jest jego pozyskiwanie z generatora $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$, w którym jądro macierzyste ^{211}Rn wytwarza się przez napromienianie ^{209}Bi wiązką ^7Li bądź na drodze fuzji ^9Li z ^{208}Pb [50, 51].

Przypadek śmierci Aleksandra Litvinienko oraz badania na zwierzętach wykazują, że aktywność ^{210}At równa 1.5 MBq na 1 kg masy ciała jest dawką śmiertelną [52, 53]. Podobny schemat rozpadu z produkcją izotopu polonu ma ^{211}At , ale w tym przypadku ^{211g}Po nie jest szkodliwy dla pacjenta, ponieważ czas jego półzaniku to 516 ms. Izotop ten nie zdąży w tak krótkim czasie dotrzeć do szpiku kostnego, a deponacja dawki następuje w różnych miejscach układu pokarmowego lub krwi.

Badania produkcji radioizotopu ^{211}At z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa zostały przeprowadzone i opublikowane przez kilka grup z ośrodków z całego świata. W badaniach wyznaczono eksperymentalne przekroje czynne na reakcję $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ i $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ oraz wyznaczono wydajności produkcji tych radioizotopów [47, 54–57]. Jednak nie wszystkie opublikowane wyniki eksperymentalne są zgodne między sobą. Istnieje wiele różnic, wynikających ze złej interpretacji wydajności produkcji radioizotopów (TTY), złym doбором parametrów aktywacji tarcz (energia, prąd wiązki cząstek alfa) bądź konstrukcją tarcz bizmutowych. Parametry konstrukcji tarczy ma-

ją znaczący wpływ na efektywne wykorzystanie produkowanego izotopu oraz proces wydajności separacji astatu z tarczy [55, 56, 58].

5.1.1 Aktywacja tarcz bizmutowych

Od 2010 roku przeprowadzono kilkanaście tygodniowych eksperymentów dotyczących produkcji ^{211}At w ŚLCJ. W każdym z nich zostało naświetlonych od kilku do kilkunastu próbek. Tarcze bizmutowe aktywowane w ciągu dnia wykorzystywane były do badań wydajności produkcji oraz czystości radioizotopowej. Tarcze aktywowane w nocy (ok. 12 h), po zebraniu widm promieniowania gamma i wyznaczeniu energii wiązki cząstek alfa, transportowane były do Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej. W instytucie tym opracowywano nowe metody wydzielania ^{211}At z tarczy bizmutowej i przyłączania go do odpowiednich związków (np. substancji P, czy nanocząstek srebra), mających powinowactwo do określonych komórek nowotworowych, w celu stworzenia odpowiedniego radiofarmaceutyka. Wyniki naszych badań, dotyczące produkcji ^{211}At , zostały opublikowane w kilku czasopismach: [59–61] i raportach rocznych [62–65].

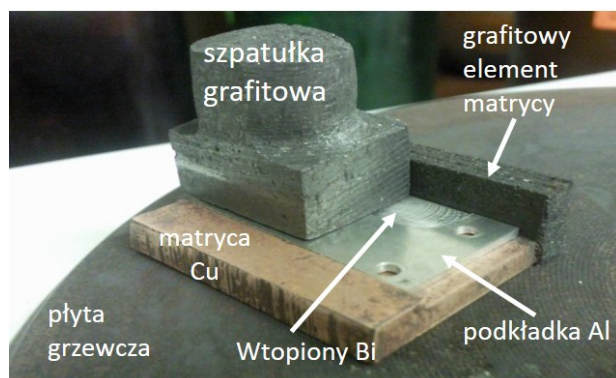
Tarcze bizmutowe aktywowane były w dwóch sesjach. Krótkie naświetlania trwały od 10 min do 2 h, natomiast długie naświetlania (nocne) trwały od 7 do 12 h.

5.1.2 Tarcze bizmutowe

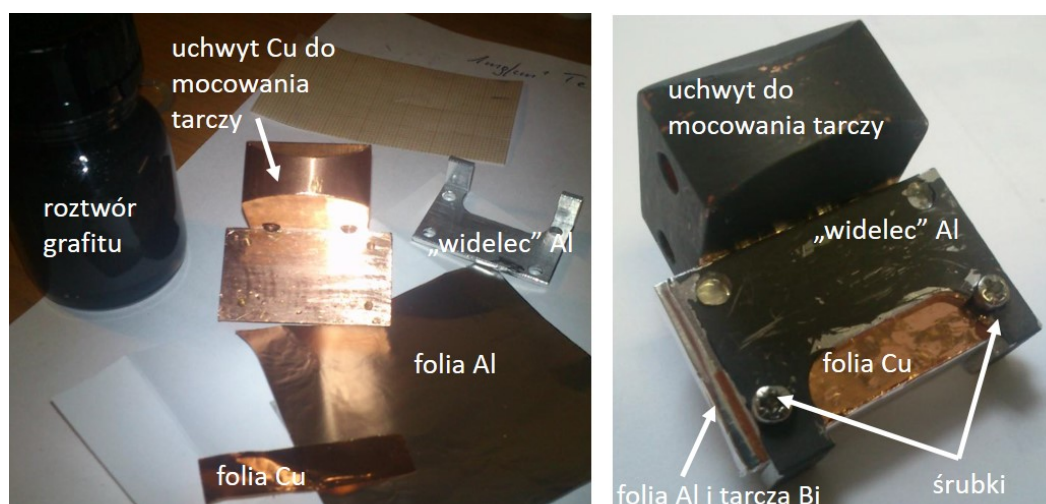
Tarcze do produkcji ^{211}At zostały wykonane z naturalnego metalicznego bizmutu ^{nat}Bi o wysokiej czystości 99.999 % (5N), osadzonego na podkładkach aluminiowych. W ^{nat}Bi zawartość izotopu ^{209}Bi wynosi 100 %. Podkładki aluminiowe o wymiarach 3 cm x 1.5 cm posiadały specjalne wgłębienie, które odpowiadało rzeczywistej grubości gotowej tarczy bizmutowej. Znajac dokładne wymiary wgłębienia w podkładce aluminiowej, odmierzono odpowiednią ilość granulek Bi, które następnie umieszczano we wgłębieniu podkładki na rozgrzanej płycie grzewczej. Stopiony bizmut przy pomocy grafitowej szpatułki został rozprowadzony równomiernie po całej powierzchni wnęki. Konstrukcja podkładki aluminiowej, na której osadzany był bizmut, wykonana została w taki sposób, aby jedna krawędź była bezramowa [66]. Rysunek 5.2 przedstawia produkcję tarczy bizmutowej na płycie grzewczej.

Początkowo grubości tarcz bizmutowych wynosiły 270 μm , natomiast w kolejnych eksperymentach 100 μm (100 μm wystarcza, aby produkcja ^{211}At zachodziła w całej grubości tarczy, praktycznie do końca przekroju czynnego). Gotowa tarcza bizmutowa wykonana na podkładce aluminiowej umieszczana była na miedzianym uchwycie. Następnie owijana cienką folią Al o grubości 20 μm , w celu uniknięcia ewentualnego wyparowania bizmutu i produkowanego astatu podczas aktywacji, a co za tym idzie zanieczyszczenia cyklotronu. Na folii Al umieszczano cienką folię Cu o grubości 10 μm , służącą do monitorowania prądu wiązki cząstek alfa z cyklotronu. Całość mocowano do uchwytu przy pomocy czterech śrubek i aluminiowego „widelca”. Folia Cu musiała być odpowiednio umieszczona na tarczy bizmutowej i nie mogła wystawać poza nią, ponieważ zafałszowałoby to wyznaczone wartości prądów wiązki cząstek alfa. Całość malowano zawiesiną koloidalną grafitu w celu lepszego odprowadzania ciepła [66, 67].

Elementy mocowania tarczy Bi wraz z foliami Al i Cu oraz gotową tarczę do aktywacji wiązką cząstek alfa przedstawiono na rys. 5.3. Tarcza „stackowa” zamocowana do uchwytu chłodzona była wodą.



Rysunek 5.2 Produkcja tarczy bizmutowej na płycie grzewczej [66].



Rysunek 5.3 Elementy tarczy „stackowej” do produkcji ^{211}At (rys. lewy) i tarcza gotowa do aktywacji w cyklotronie (rys. prawy).

5.1.3 Wyniki aktywacji tarcz bizmutowych

W przeprowadzonych eksperymentach dotyczących produkcji izotopu ^{211}At przebadano zakres energetyczny od 20 MeV (próg reakcji produkcji ^{211}At) do 32 MeV, pod kątem wyznaczenia wydajności produkcji tego izotopu na grubych tarczach bizmutowych. Maksymalna energia 32 MeV na tarczy bizmutowej została osiągnięta przez wysunięcie tarczy na promień równy 84 cm w cyklotronie. We wszystkich przeprowadzonych eksperymentach z użyciem wiązki cząstek alfa z cyklotronu U200-P ułożenie tarczy na tej odległości zastosowano tylko dwukrotnie, ponieważ natężenie prądu dla tej geometrii drastycznie spadało. Zastosowanie tego położenia wykorzystano jedynie do określenia maksymalnej wydajności produkcji ^{211}At , dla możliwie największej energii wiązki cząstek alfa dostępnej z tego cyklotronu.

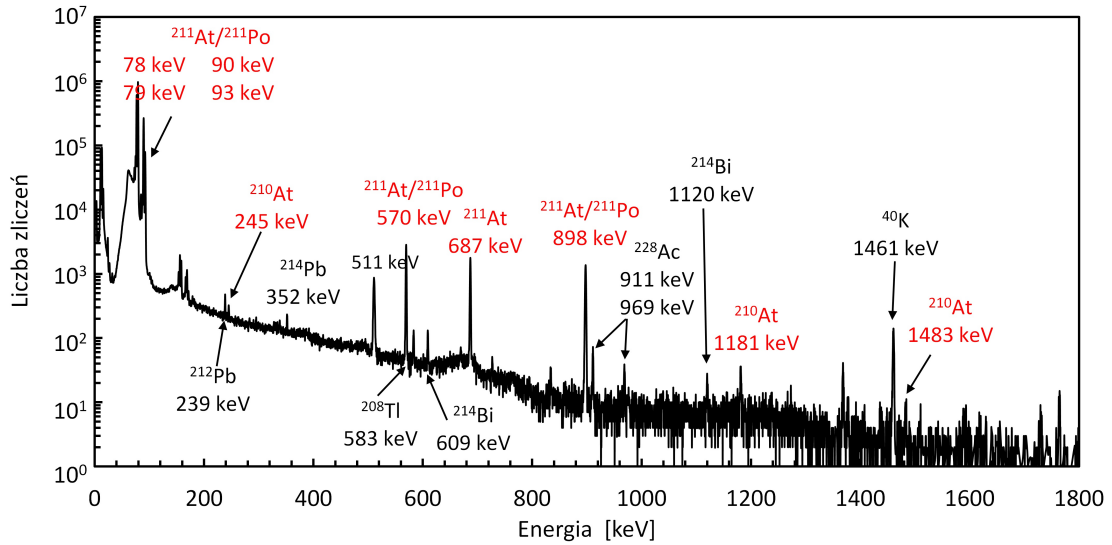
Po zebraniu widm promieniowania gamma tarcz bizmutowych, przeprowadzono ich analizę w celu wyznaczenia aktywności izotopów w momencie zakończenia aktywacji tarczy A(EOB) wg wzorów (4.5) i (4.6) omówionych wcześniej. W tabeli 5.1 przedstawiono parametry rozpadów jądrowych dotyczących powstałych izotopów, użytych do wyznaczenia aktywności A(EOB) (zaczepnięte z [37]). Zebrane widmo promieniowania gamma tarczy bizmutowej o grubości $100\ \mu\text{m}$, aktywowanej wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19.3\ \text{MeV}$, przez 4.25 h, prądem wiązki 530 nA przedstawiono na rys. 5.4. Widmo promieniowania gamma zebrano 1 h po zakończeniu aktywacji tarczy w geometrii 93 cm (odległość między badaną tarczą bizmutową, a okienkiem detektora). Czas zbierania widma wynosił 0.36 h.

Tabela 5.1 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów astatu i polonu [37].

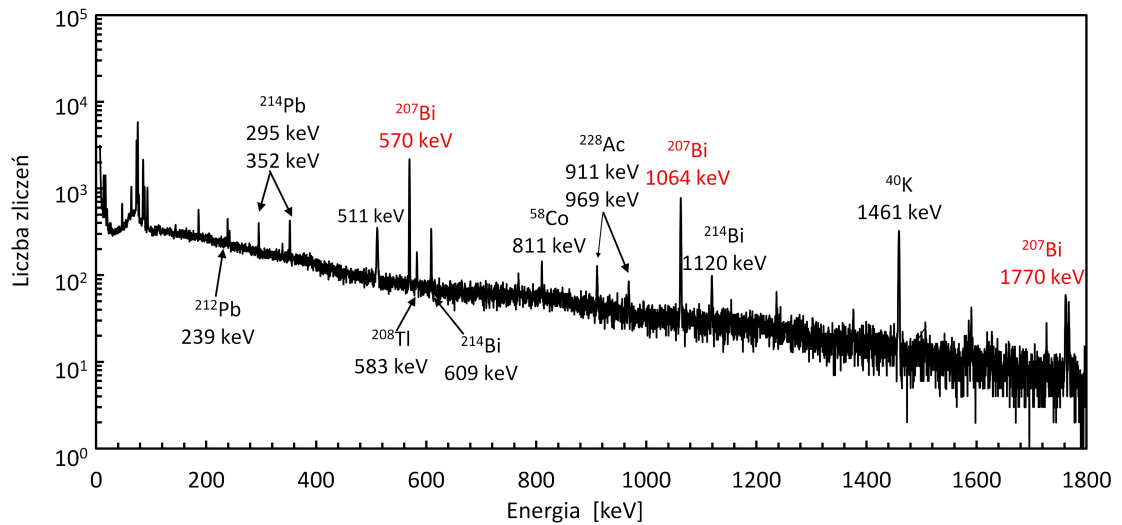
Izotop	$T_{1/2}$	$E_\alpha\ [\text{MeV}]/$ $I_\alpha\ [\%]$	$E_\gamma\ [\text{keV}]/$ $I_\gamma\ [\%]$	Reakcja
^{211}At	7.214 h	5.88/41.8	687.0/0.261	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$
^{211g}Po	516 ms	7.45/98.916	328.2/0.0032 569.65/0.535 897.8/0.551	58.2 % rozpad ^{211}At
^{210}At	8.1 h	5.242/0.0016 5.361/0.049 5.386/0.0081 5.442/0.050 5.466/0.0126 5.524/0.053	245.3/79 1181.4/99 1436.7/29 1483.3/46.5 1599.5/13.4	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$
^{210}Po	138.376 d	5.304/100	803.06/0.00103	100 % rozpad ^{210}At

W widmie promieniowania gamma tarczy bizmutowej zostały zidentyfikowane linie przejść gamma izotopów ^{211}At i ^{210}At oraz linie przejść gamma od $^{211}\text{At}/^{211}\text{Po}$ (zaznaczone kolorem czerwonym), gdyż ^{211}At rozpada się do ^{211}Po , który z czasem półżaniku 516 ms przechodzi do stabilnego ołowiu ^{207}Pb (Rys. 5.1). Ponieważ w czasie pomiaru okienko detektora znajdowało się na zewnątrz domku ołowianego, w widmach promieniowania gamma zidentyfikowano także linie przejść gamma pochodzące od izotopów promieniotwórczych znajdujących się w środowisku, zaznaczone na widmie kolorem czarnym (tło: ^{212}Pb , ^{214}Pb , ^{214}Bi , ^{208}Tl , ^{228}Ac , ^{40}K). Na rys. 5.5 zostało przedstawione widmo promieniowania gamma tej samej tarczy, ale zebrane 200 h po zakończeniu aktywacji tarczy, w celu zbadania zanieczyszczeń izotopowych. W widmie zostały zidentyfikowane linie przejść gamma pochodzące od radioizotopu ^{207}Bi (kolor czerwony), który powstał po rozpadzie ^{211}At , w ścieżce jego rozpadu o wydajności 41.8 % (Rys. 5.1).

Głównym zanieczyszczeniem izotopowym powstającym podczas aktywacji tarcz bizmutowych wiązką cząstek alfa o energii większej bądź równej 29 MeV jest ^{210}At , powstający w reakcji $(\alpha, 3n)$. Inne powstałe radioizotopy produkowane przy aktywacji tarczy bizmutowej można oddzielić metodami chemicznymi z tarczy i nie stanowią



Rysunek 5.4 Widmo promieniowania gamma tarczy bizmutowej, aktywowanej wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19.3$ MeV, prądem wiązki 530 nA, zebrane 1 h po zakończeniu aktywacji tarczy. Na czerwono zaznaczono linie energetyczne radioizotopu ^{211}At i ^{210}At .

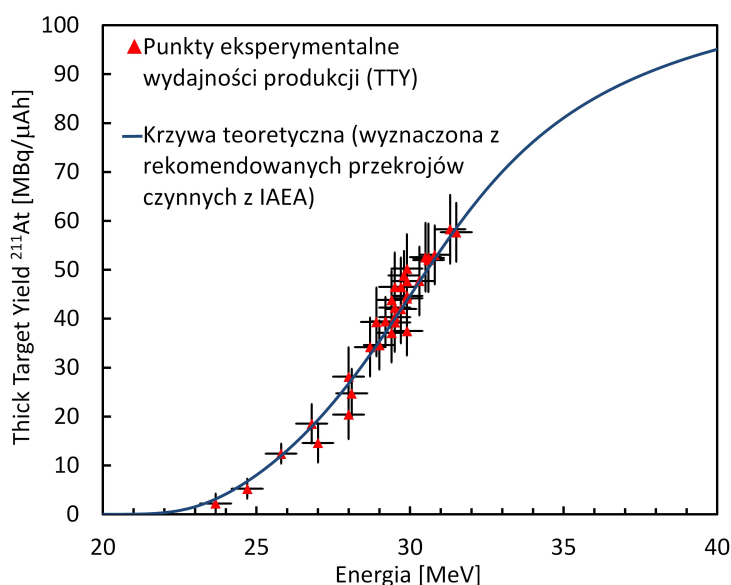


Rysunek 5.5 Widmo promieniowania gamma tarczy bizmutowej, aktywowanej wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19.3$ MeV, prądem wiązki 530 nA, zebrane 200 h po zakończeniu aktywacji tarczy. Na czerwono zaznaczono linie energetyczne radioizotopu ^{207}Bi .

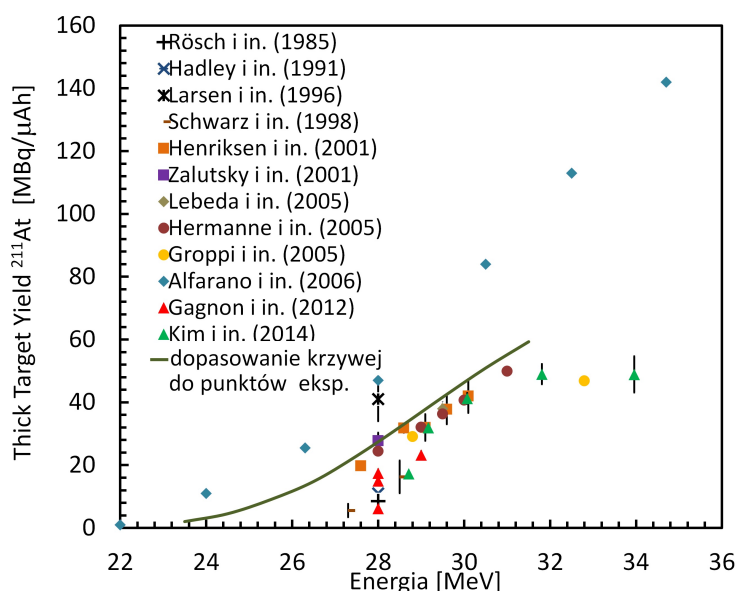
zagrożenia dla pacjenta (nie wnoszą dodatkowej dawki obciążającej).

Głównym celem badań dotyczących produkcji ^{211}At było wyznaczenie jego wydajności produkcji TTY na grubych tarczach bizmutowych. Na rys. 5.6 została przedstawiona krzywa wydajności produkcji ^{211}At w funkcji energii wiązki cząstek alfa. Punkty eksperymentalne wydajności produkcji radioizotopu ^{211}At wyznaczono za pomocą wzoru (3.23), natomiast krzywą teoretyczną TTY przy użyciu wzoru (3.17). Wartości rekomendowanych przekrojów czynnych na reakcję $^{209}\text{Bi}(\alpha, n)^{211}\text{At}$ (Rys. 3.4) uży-

tych do wyznaczenia krzywej teoretycznej TTY zostały zaczerpnięte z baz danych IAEA [22], natomiast wartości Stopping Power z programu SRIM [36]. Niepewności pomiarowe zostały wyznaczone metodą różniczki logarytmicznej.



Rysunek 5.6 Porównanie wyników eksperymentalnych i teoretycznych wydajności produkcji ^{211}At wytwarzanego w reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ na grubych tarczach bizmutowych.



Rysunek 5.7 Porównanie naszych wyników eksperymentalnych (linia ciągła zielona) wydajności produkcji ^{211}At wytwarzanego na grubych tarczach bizmutowych z danymi eksperymentalnymi prac innych autorów [54–57, 68–75].

Eksperymentalne wydajności produkcji ^{211}At wytwarzanego na grubych tarczach bizmutowych, są w dobrej zgodności z wartościami teoretycznymi, wyznaczonymi na

podstawie rekomendowanych przekrojów czynnych. Otrzymane eksperymentalne wyniki TTY, do których dopasowano krzywą (linia zielona), zostały również porównane z opublikowanymi wynikami innych grup [54–57, 68–75], co zostało przedstawione na rys. 5.7. Rozbieżności pomiędzy prezentowanymi wynikami eksperymentalnymi tej pracy i wynikami innych grup mogą wynikać z: zastosowania zbyt cienkich tarcz bizmutowych (wówczas produkcja zachodzi na cieńszej tarczy, tzn. reakcja nie zachodzi od początku przekroju czynnego (próg reakcji), czyli nie jest to Thick Target Yield, ale Target Yield), błędnym pomiarze prądu, energii, czasu aktywacji bądź wyznaczenia aktywności produkowanego radioizotopu.

5.1.4 Dyskusja wyników aktywacji tarcz bizmutowych

Wraz ze wzrostem energii wiązki cząstek alfa wydajność produkcji ^{211}At wytwarzanego w reakcji na grubych tarczach bizmutowych wzrasta (Tabela 5.2). Jednak optymalną energią do produkcji ^{211}At do celów medycznych jest energia $29 \rightarrow 21$ MeV (Rys. 3.4). Dla tej energii wydajność produkcji ^{211}At wynosi $36.8 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$. Dla ^{210}At energia 29 MeV jest progiem reakcji ($\alpha, 3n$) (Rys. 3.4). Jak zostało wspomniane w podrozdziale 5.1, izotop ^{210}At rozpada się do szkodliwego polonu ^{210}Po , o czasie półżycia 138.376 d, który ma wysokie powinowactwo do szpiku kostnego, gdzie się praktycznie w całości kumuluje. W związku z tym zbyt duże ilości radioaktywnego izotopu ^{210}At nie mogą zostać podane pacjentowi, ponieważ duża dawka może spowodować poważne uszkodzenia. Energia 29 MeV jest „bezpieczną” energią do produkcji ^{211}At , ponieważ pozwala zminimalizować produkcję szkodliwego ^{210}At , przy dobrej wydajności produkcji ^{211}At . Stosunek aktywności izotopów $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$ dla tej energii wynosi $1.6 \cdot 10^{-4}$. Aktywując grubą tarczę bizmutową wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 21$ MeV, prądem wiązki $25 \mu\text{A}$, przez 7 h można wyprodukować radioizotop ^{211}At o aktywności 4.7 GBq. Z otrzymanej aktywności przy założeniu, że jedna dawka terapeutyczna dla pacjenta ze schorzeniem glejaka mózgu wynosi ok. 12 mCi (444 MBq) można uzyskać ok. 8 dawek terapeutycznych. Po uwzględnieniu rozpadu ^{211}At w czasie potrzebnym na wydzielenie astatu z tarczy bizmutowej,łączeniem radioizotopu z ligandem i procedury związanej z podaniem radiofarmaceutyka pacjentowi.

Tabela 5.2 Eksperymentalne wydajności produkcji TTY radioizotopów ^{211}At i ^{210}At wytwarzanych w reakcjach z izotopami tarczy bizmutowej.

Energia [MeV]	TTY ^{211}At [MBq/ μAh]	TTY ^{210}At [MBq/ μAh]
$27 \rightarrow 16.6$	18.7 ± 2.6	-
$28 \rightarrow 18$	27.4 ± 3.7	-
$29 \rightarrow 19.3$	36.8 ± 5.8	0.009 ± 0.002
$30 \rightarrow 20.6$	46.4 ± 4.7	0.06 ± 0.01
$31 \rightarrow 0$	55.3 ± 7.1	0.5 ± 0.1

5.1.5 Wyznaczenie energii wiązki cząstek alfa z pomiarów aktywności izotopów astatu ^{210}At i ^{211}At

W eksperymentach produkcji radioizotopów dokładne wyznaczenie energii wewnętrznej wiązki cząstek alfa z cyklotronu niezbędne było do określenia: prądu wiązki cząstek alfa, wydajności produkcji radioizotopów oraz przebadania wybranych obszarów energetycznych naświetlań. W celu dokładnego określenia energii wewnętrznej wiązki cząstek alfa opracowano metodę wykorzystującą jednocześnie określenie aktywności saturacji izotopów ^{210}At i ^{211}At .

Podczas eksperymentów dotyczących produkcji radioizotopów przy użyciu wiązki cząstek alfa z cyklotronu U200-P, tarcze każdorazowo umieszczano wewnątrz cyklotronu na promieniu równym 82 cm, dla którego energia wynosiła ok. 32 MeV. Przed tarczą bizmutową zawsze znajdowała się folia Al oraz folia Cu. Obie folie zmniejszały energię wiązki cząstek alfa (32 MeV) o ok. 2 MeV (wyznaczone za pomocą programu SRIM), co dawało energię ok. 30 MeV padającą na tarczę Bi. Taka energia pozwalała na produkcję oprócz izotopu ^{211}At , także ^{210}At (próg reakcji $(\alpha, 3n)$ wynosi ok. 29 MeV). Brak linii energetycznych w widmach promieniowania gamma pochodzących z rozpadu izotopu ^{210}At oznaczało brak jego produkcji, a tym samym energię wiązki cząstek alfa na tarczy bizmutowej mniejszą niż 29 MeV. Dokładne określenie energii wiązki cząstek alfa polegało zatem na wyznaczeniu stosunku aktywności saturacji obu izotopów astatu $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$, na podstawie ich aktywności EOB. Następnie porównaniu otrzymanych stosunków z wyliczeniami teoretycznymi, które wyznaczono na podstawie rekomendowanych przekrojów czynnych z baz danych IAEA [22, 23].

Grubość aktywowanych tarcz bizmutowych wносиła 100 lub 270 μm , wówczas produkcja ^{211}At zachodziła w całym obszarze przekroju czynnego (od energii maksymalnej jaka padała na tarczę do progu reakcji). Dlatego w obliczeniach teoretycznych do wyznaczenia stosunku aktywności saturacji zastosowano iloraz wydajności produkcji saturacji (Saturation Yield – SY). Wydajności saturacji izotopów ^{210}At i ^{211}At wyznaczano ze wzorów (5.1) i (5.2). Stosunek produkcji wydajności saturacji izotopów astatu $SY_{^{210}\text{At}}/SY_{^{211}\text{At}}$ przedstawia równanie (5.3). Po skróceniu tych samych ilorazów przed całkami teoretyczny stosunek wydajności saturacji $R_{th.} \left(\frac{^{210}\text{At}}{^{211}\text{At}} \right)$ przedstawia równanie (5.4).

$$SY_{^{210}\text{At}} = \frac{N_A}{z \cdot q_e \cdot M_{^{209}\text{Bi}}} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{210}\text{At}}}{S(E)} dE, \quad (5.1)$$

$$SY_{^{211}\text{At}} = \frac{N_A}{z \cdot q_e \cdot M_{^{209}\text{Bi}}} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{211}\text{At}}}{S(E)} dE, \quad (5.2)$$

$$\frac{SY_{^{210}\text{At}}}{SY_{^{211}\text{At}}} = \frac{\frac{N_A}{z \cdot q_e \cdot M_{^{209}\text{Bi}}} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{210}\text{At}}}{S(E)} dE}{\frac{N_A}{z \cdot q_e \cdot M_{^{209}\text{Bi}}} \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{211}\text{At}}}{S(E)} dE}, \quad (5.3)$$

$$R_{th.} \left(\frac{^{210}\text{At}}{^{211}\text{At}} \right) = \frac{SY_{^{210}\text{At}}}{SY_{^{211}\text{At}}} = \frac{\int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{210}\text{At}}}{S(E)} dE}{\int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)_{^{211}\text{At}}}{S(E)} dE}. \quad (5.4)$$

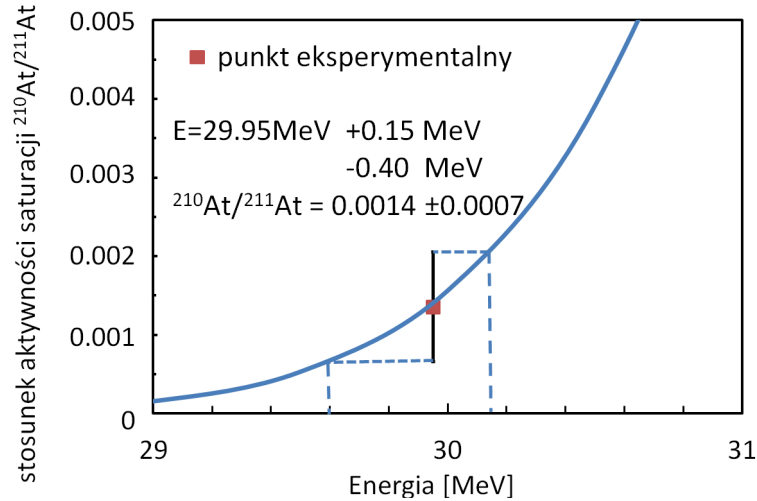
W celu wyznaczenia eksperymentalnego współczynnika stosunków aktywności sa-

turacji izotopów astatu, należało w pierwszej kolejności obliczyć aktywności izotopów astatu w czasie zakończenia naświetlania tarczy bizmutowej $A(EOB)$. Następnie wyznaczyć aktywności saturacji A_{sat} ze wzoru (5.5) dla obu izotopów. Wówczas eksperymentalny współczynnik aktywności saturacji $R_{eksp.} \left(\frac{{}^{210}\text{At}}{{}^{211}\text{At}} \right)$ przedstawia równanie (5.6), gdzie: λ – stała półzaniku radioizotopu, Δt – czas aktywacji tarczy.

$$A_{sat} = \frac{A(EOB)}{(1 - e^{-\lambda \Delta t})}, \quad (5.5)$$

$$R_{eksp.} \left(\frac{{}^{210}\text{At}}{{}^{211}\text{At}} \right) = \frac{\frac{A(EOB)_{210}\text{At}}{(1 - e^{-\lambda_{210}\text{At} \Delta t})}}{\frac{A(EOB)_{211}\text{At}}{(1 - e^{-\lambda_{211}\text{At} \Delta t})}}. \quad (5.6)$$

Określenie energii wiązki cząstek alfa polega zatem na porównaniu eksperymentalnego współczynnika aktywności saturacji izotopów astatu $R_{eksp.} \left(\frac{{}^{210}\text{At}}{{}^{211}\text{At}} \right)$ (5.6) z teoretycznym współczynnikiem wydajności saturacji tych izotopów w funkcji energii wiązki cząstek alfa $R_{th.} \left(\frac{{}^{210}\text{At}}{{}^{211}\text{At}} \right)$ (5.4). Przykładowe porównanie wyznaczonego współczynnika dla energii 29.95 MeV wraz z niepewnością przedstawiono na rys. 5.8.

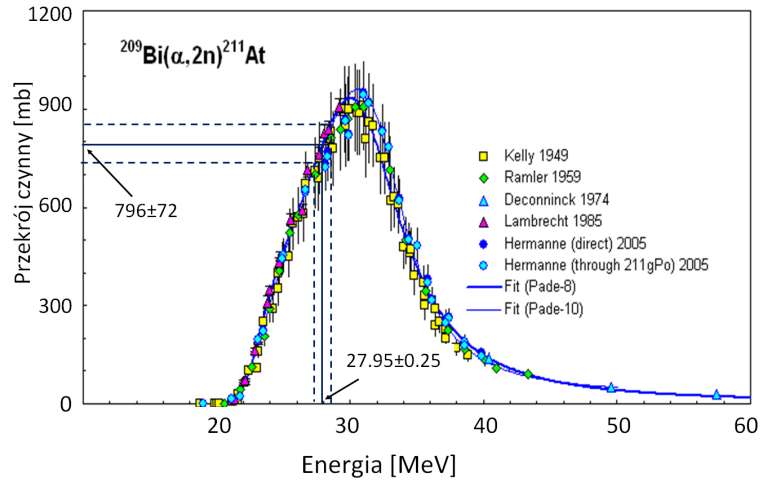


Rysunek 5.8 Porównanie eksperymentalnego i teoretycznego stosunku aktywności saturacji izotopów ${}^{210}\text{At}/{}^{211}\text{At}$. Linia ciągła niebieska przedstawia zależność teoretycznego stosunku aktywności saturacji $R_{th.} \left(\frac{{}^{210}\text{At}}{{}^{211}\text{At}} \right)$ w funkcji energii wiązki cząstek alfa.

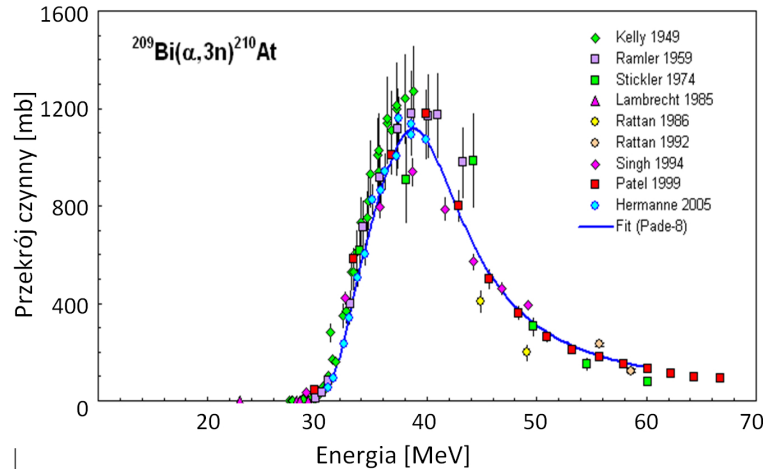
Błąd energii wyznaczano przez rzutowanie niepewności eksperymentalnego stosunku aktywności saturacji izotopów astatu na oś y, a następnie odczytywano na osi x niepewność energii (Rys. 5.8). Dla przedstawionego przypadku, w którym energia wiązki cząstek alfa wynosi 29.95 MeV, otrzymano z wykresu następujące niepewności energii: -0.40 MeV oraz +0.15 MeV. Założono również, że błąd jest symetryczny i wynosi ± 0.40 MeV, dla maksymalnej energii wewnętrznej wiązki cząstek alfa równej 32 MeV, wykorzystywanej do aktywacji tarcz. Dodatkowo została uwzględniona niepewność rekomendowanych przekrojów czynnych (IAEA) wynosząca ± 0.25 MeV (Rys. 5.9). Zatem przyjęto łączną największą niepewność energii wiązki cząstek alfa równą ± 0.5 MeV, która równa jest pierwiastkowi sumy kwadratów obu niepewności:

$$\Delta E = \sqrt{0.4^2 + 0.25^2} = 0.5 \text{ MeV}. \quad (5.7)$$

Dla rekomendowanych przekrojów czynnych, za średnią niepewność energii przyjęto ± 0.25 MeV. Błąd energii wyznaczono przez określenie średniego przekroju czynnego dla określonej energii, a następnie rzutowaniu średniej i niepewności przekroju czynnego na oś energii. Na rys. 5.9 przedstawiono przykładowe wyznaczenie niepewności energii 27.95 MeV dla ^{211}At . Podobną sytuację mamy dla izotopu ^{210}At (Rys. 5.10), jednak zaznaczenie niepewności graficznie jest tu niemożliwe [76].



Rysunek 5.9 Rekomendowane przekroje czynne produkcji ^{211}At w reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ [22] wraz z zaznaczonym średnim przekrojem czynnym dla energii 27.95 MeV i niepewnością ± 0.25 .



Rysunek 5.10 Rekomendowane przekroje czynne produkcji ^{210}At w reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ [23].

Metoda wyznaczania energii wiązki cząstek alfa ze stosunku aktywności saturacji izotopów $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$ jest poprawna jedynie w przypadku, gdy tarcza bizmutowa jest jednorodna i odpowiednio gruba w obszarze padania wiązki. Produkcja izotopów astatu musi zachodzić od początku przekrojów czynnych na reakcje $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ i $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ (próg reakcji).

5.2 Charakterystyka radioizotopów skandu (^{43}Sc , $^{44m,g}\text{Sc}$, ^{47}Sc)

W ostatnim czasie znacząco wzrosło zainteresowanie izotopami skandu w medycynie nuklearnej, jako emiterami promieniowania β^+ wykorzystywanymi do badań diagnostycznych PET. Izotopy ^{43}Sc i ^{44g}Sc posiadają kilka zalet, które pozwalają na konkurencję z najpopularniejszymi dotąd radioizotopami stosowanymi w medycynie nuklearnej. Charakteryzują się one dłuższym czasem półżycia wynoszącym $T_{1/2} = 3.891\text{ h}$ dla ^{43}Sc oraz $T_{1/2} = 3.972\text{ h}$ dla ^{44g}Sc , w porównaniu z innymi radioizotopami diagnostycznymi np.: ^{18}F ($T_{1/2} = 109.8\text{ min}$), ^{11}C ($T_{1/2} = 20.3\text{ min}$), ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67.7\text{ min}$), ^{60}Cu ($T_{1/2} = 23.7\text{ min}$), ^{13}N ($T_{1/2} = 10\text{ min}$), ^{15}O ($T_{1/2} = 122.2\text{ s}$), które mogą być produkowane i stosowane tylko w ośrodkach posiadających cyklotron. Rozpady radioizotopów ^{43}Sc i ^{44g}Sc poprzez emisję promieniowania β^+ zachodzą w ok. 90 %, co jest ich ogromną zaletą (odpowiednio 88.1 % oraz 94.27 %), w porównaniu z innymi radionuklidami również emitującymi promieniowanie β^+ , ale o mniejszym udziale procentowym emisji pozytonów. Na przykład: ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7\text{ h}$) emituje pozytony jedynie w 17.6 % i jest także emiterem promieniowania β^- . Dla radioizotopów: ^{124}I ($T_{1/2} = 4.2\text{ d}$), ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78.4\text{ h}$), ^{86}Y ($T_{1/2} = 47.2\text{ min}$), ^{76}Br ($T_{1/2} = 16.2\text{ h}$) oraz ^{61}Cu ($T_{1/2} = 3.3\text{ h}$) emisja pozytonów jest również niska (odpowiednio 22.7 %, 22.74 %, 31.9 %, 55 %, 61 %) [37].

Izotop ^{68}Ga jest obecnie jednym z najszerzej stosowanych β^+ emiterów. Charakteryzuje się krótkim czasem półżycia wynoszącym $T_{1/2} = 67.71\text{ min}$. Ogranicza to jego zastosowanie ze względu na syntezę radiofarmaceutyka i zastosowanie w obrębie jednego ośrodka medycznego. Jedną z metod pozyskiwania ^{68}Ga jest generator $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, ale ośrodki posiadające taki generator muszą dysponować odpowiednią aparaturą związaną z syntezą radiofarmaceutyka, załadunkiem radioizotopu, badaniami jakości oraz wykwalifikowanym personelem. Kolejną wadą tego beta emitera jest koszt generatora przekraczający 25 tys. zł [77].

Izotopy ^{43}Sc i ^{44g}Sc emitują promieniowanie β^+ o średniej energii (odpowiednio $E_{\text{sr.}} = 476\text{ keV}$ oraz $E_{\text{sr.}} = 632\text{ keV}$) mniejszej, niż konkurencyjny ^{68}Ga ($E_{\text{sr.}} = 830\text{ keV}$), co pozwala uzyskać lepszą zdolność rozdzielczą obrazów diagnostycznych. Stosunkowo dłuższy czas półżycia pozwala na stosowanie tych radioemiterów w formie radiofarmaceutyków w ośrodkach wyposażonych w skanery PET w obrębie 200 km od cyklotronu medycznego. W tym czasie możliwe jest wykonanie niezbędnych procedur dopuszczających radiofarmaceutyk do badań (wyznakowanie, kontrolę jakości, transport).

Jedną z wad ^{44g}Sc jest emisja wysokoenergetycznego kwantu gamma o energii $E_\gamma = 1157.02\text{ keV}$ oraz intensywności 99.9 %. Zostały wykonane odpowiednie obliczenia dozymetryczne, które wskazują, że dawka jaka zostanie podana pacjentowi, nie spowoduje znaczącego zagrożenia dla zdrowia chorego. Będzie jednak wymagane zastosowanie odpowiednich osłon dla personelu medycznego [77]. Tej cechy nie przejawia izotop ^{43}Sc w porównaniu z ^{44g}Sc , który podczas rozpadu emituje niskoenergetyczny kwant promieniowania gamma o energii $E_\gamma = 372.9\text{ keV}$ i intensywności 22.5 % [37].

Izotop ^{44g}Sc oprócz zastosowań w klasycznej metodzie PET, jest również doskonałym kandydatem do użycia w nowej metodzie trójfotonowym PET [78–81], co

pozwole na poprawę rozdzielczości obrazów diagnostycznych oraz zmniejszy dawkę pochłoniętą przez pacjenta w czasie badania [82].

Kolejnym izotopem skandu będącym kandydatem do zastosowań w medycynie nuklearnej jest niskoenergetyczny emiter promieniowania β^- (100 %) ^{47}Sc . Izotop ten może być wykorzystany do terapii wewnętrznej, po przyłączeniu do tych samych ligandów biologicznie czynnych. Czas półżycia ^{47}Sc wynosi $T_{1/2} = 3.3492\text{ d}$ i rozpada się do ^{47}Ti , emitując promieniowanie β^- o maksymalnej energii 600 keV oraz kwanty gamma o energii $E_\gamma = 159.381\text{ keV}$ z intensywnością 68.3 %, które mogą posłużyć także do obrazowania medycznego [37]. Radioizotop ^{47}Sc razem z omawianymi powyżej izotopami ^{43}Sc i ^{44g}Sc tworzy pary radioizotopów, które charakteryzują się takimi samymi własnościami chemicznymi, łączącymi różne cechy promieniowania, odpowiedzialne za diagnozę i terapię, tzn. „matched pair”. Rozpad β^+ umożliwia obrazowanie medyczne, natomiast rozpad β^- radioterapię wewnętrzną. Radioizotopy spełniające te kryteria stają się interesujące ze względu na możliwość wykorzystania tego samego mechanizmu receptorowego lub metabolicznego do diagnozy i terapii z wykorzystaniem radioizotopów tzw. *Theranostics* (Therapy/Diagnostics) [83–86].

Jedną z metod produkcji radioizotopu ^{47}Sc jest aktywacja stabilnych jąder ^{46}Ca lub ^{47}Ti strumieniem neutronów w reaktorze jądrowym [80, 87, 88]. Izotop ^{47}Sc powstaje w wyniku wychwytu elektronu w reakcji $^{46}\text{Ca}(n, \gamma)^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$ bądź bezpośrednio w reakcji $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$. Inną mniej konkurencyjną metodą produkcji ^{47}Sc jest aktywacja tarczy wapniowej wiązką cząstek alfa z cyklotronu, która została przedstawiona w Dodatku tej pracy doktorskiej oraz w pracy [89].

Istnieje kilka metod produkcji radioizotopów skandu z wykorzystaniem wiązek protonów, deuteronów i cząstek alfa z cyklotronów oraz stosowaniem różnych materiałów tarczowych. W literaturze pojawia się coraz więcej prac związanych z wytwarzaniem tych izotopów przy użyciu wiązek protonów z cyklotronów medycznych, w których została omówiona produkcja z wykorzystaniem naturalnych i wysokow-zbogaconych tarcz wapniowych [80, 90–97]. Podobne metody produkcji izotopu ^{44g}Sc oraz jego stanu izomerycznego ^{44m}Sc , charakteryzującego się dłuższym czasem półżycia ($T_{1/2} = 58.61\text{ h}$), przy użyciu wiązek deuteronów zostały opublikowane w kilku pracach zespołu ARRONAX [98–101]. Radioizotop ^{44g}Sc może być również otrzymywany z generatora $^{44}\text{Ti}/^{44g}\text{Sc}$, w którym jądro macierzyste ^{44}Ti o czasie półżycia $T_{1/2} = 59.1\text{ lat}$ rozpada się do jądra pochodnego ^{44g}Sc . Generator $^{44}\text{Ti}/^{44g}\text{Sc}$ został wyprodukowany w Niemczech [102, 103], w wyniku aktywacji tarczy wykonanej ze stabilnego ^{45}Sc (1.5 g) przez 200 dni, wiązką protonów o energii 25 MeV i prądem wiązki 200 μA . Wówczas otrzymano ^{44}Ti o aktywności 185 MBq. Alternatywną metodą produkcji radioizotopu ^{44}Ti jest aktywacja ^{42}Ca wiązką cząstek alfa, wówczas tytan produkowany jest w reakcji $^{42}\text{Ca}(\alpha, 2n)^{44}\text{Ti}$. Ta metoda produkcji również jest badana przez nasz zespół. Zostały już wykonane pierwsze eksperymenty, jednak wyniki uzyskanych naświetlań nie wchodzą w zakres mojej dysertacji, ale zostaną przedstawione w innej pracy doktorskiej [104].

Metoda produkcji radioizotopów skandu z użyciem wiązki cząstek alfa o energii 11 MeV z cyklotronu jako pierwsza została zaproponowana w 1937 roku [105]. Jak dotąd ukazało się bardzo mało prac związanych z produkcją izotopów skandu z użyciem wiązki cząstek alfa do zastosowań medycznych. Informacje na temat pro-

dukcji ^{43}Sc wytwarzanego podczas aktywacji tarcz wapniowych wykonanych z ^{nat}Ca , ^{nat}CaO oraz $^{nat}\text{CaCO}_3$ i $^{40}\text{CaCO}_3$, jak również podczas aktywacji tarcz potasowych wykonanych z ^{nat}KCl można znaleźć w kilku pracach: [59, 89, 106–111].

5.2.1 Aktywacja tarcz wapniowych i potasowych

Eksperymenty dotyczące produkcji izotopów skandu przeprowadzono przy użyciu wiązki cząstek alfa. Energią stosowaną podczas aktywacji tarcz wapniowych oraz potasowych była maksymalna energia otrzymywana z cyklotronu U200-P, dla wewnętrznej wiązki cząstek alfa, równa 32 MeV. W celu zmniejszenia energii stosowano degradery aluminiowe o grubościach odpowiadających zasięgom cząstek alfa w Al (podrozdział 4.1). Określenie maksymalnej energii wiązki cząstek alfa następowało zwykle po „nocnej” aktywacji tarcz bizmutowych i wyznaczeniu energii ze stosunków aktywności saturacji izotopów astatu (podrozdział 5.1.5). W przeprowadzonych eksperymentach produkcji izotopów skandu naświetlono ok. 30 próbek wapniowych oraz 6 próbek potasowych. Czas aktywacji wynosił od 10 min do 12 h, w zależności od celu badań. Tarcze aktywowane były wiązką o prądzie od 50 do 900 nA, który określano przez wyznaczenie aktywności radioizotopów produkowanych w reakcjach jądrowych, w aktywowanych cienkich foliach miedzianych ^{nat}Cu (podrozdział 4.3).

5.2.2 Tarcze wapniowe i potasowe

W eksperymentach produkcji radioizotopów skandu wykorzystano kilka rodzajów tarcz. W pierwszych eksperymentach stosowano tarcze wykonane z naturalnego tlenku wapnia ^{nat}CaO . Tarcze te, podobnie jak tarcze bizmutowe, wykonane były na podkładkach aluminiowych, we wgłębieniu których umieszczony był tlenek wapnia zmieszany z rozcieńczonym klejem UHU i pozostawiany do wyschnięcia [59]. Grubość tarcz ^{nat}CaO wynosiła ok. 98 mg/cm^2 . Ze względu na dostępną formę chemiczną oraz właściwości chemiczne wapnia, do produkcji tarcz wapniowych w kolejnych eksperymentach zastosowano naturalny węglan wapnia $^{nat}\text{CaCO}_3$ (zakupiony w firmie Sigma-Aldrich) o czystości 99.995 % oraz wzbogacony węglan wapnia $^{40}\text{CaCO}_3$ i $^{42}\text{CaCO}_3$ (zakupiony w firmie ISOFLEX, USA). Skład izotopowy stosowanych węglanów wapnia został przedstawiony w tabeli 5.3, natomiast w tabeli 5.4 przedstawiono skład domieszek chemicznych wzbogaconych węglanów wapnia $^{40}\text{CaCO}_3$ (99.99 %) i $^{42}\text{CaCO}_3$ (68 %). Oprócz tarcz wykonanych z węglanu wapnia zastosowano również tarcze wykonane z naturalnego metalicznego wapnia ^{met}Ca o czystości 99.87 % (zakupionego w firmie Onyx-Met, Polska).

Wapń jako materiał chemiczny jest trudny do obróbki, gdyż w kontakcie z powietrzem dochodzi do jego utleniania, dlatego tarcze z metalicznego wapnia zostały wykonane w atmosferze argonu. Tarcze te miały postać blaszek o grubości w zakresie $51\text{--}100\text{ mg/cm}^2$, pozwalającej na degradację wiązki cząstek alfa od określonej energii do ok. 0 MeV. Wykonanie tarczy z metalicznego wapnia zostało przeprowadzone w kilku krokach. W pierwszym, w atmosferze argonu, kawałek wapnia zapakowano w szczelną plastikową osłonę, a następnie poddano go sprasowaniu prasą hydrauliczną i walcowaniu. Po otrzymaniu odpowiedniej grubości ponownie umieszczano wapń

Tabela 5.3 Skład procentowy izotopów wapnia w naturalnych i wysokowzbogaconych tarczach wapniowych (Onyx-Met, Sigma-Aldrich, ISOFLEX, USA) [112].

	^{40}Ca (%)	^{42}Ca (%)	^{43}Ca (%)	^{44}Ca (%)	^{46}Ca (%)	^{48}Ca (%)
$^{nat/met}\text{Ca}$	96.94	0.647	0.135	2.086	0.004	0.187
^{40}Ca	99.99	–	–	0.01	–	–
^{42}Ca	29.9	68	0.4	1.5	0.01	0.2

Tabela 5.4 Zanieczyszczenia domieszkami wzbogaconych tarcz $^{40}\text{CaCO}_3$ i $^{42}\text{CaCO}_3$ [112].

Pierwiastek	Na	Mg	Al	Si	Cl
Zawartość w ^{40}Ca (%)	0.001	<0.003	0.001	<0.004	<0.001
Zawartość w ^{42}Ca (%)	<0.002	0.0012	0.001	<0.005	–
Pierwiastek	K	Cr	Mn	Fe	Ni
Zawartość w ^{40}Ca (%)	<0.003	0.003	0.002	<0.005	<0.004
Zawartość w ^{42}Ca (%)	–	–	0.0026	<0.005	<0.001
Pierwiastek	Cu	Sr	Sn	Ba	Pb
Zawartość w ^{40}Ca (%)	0.001	<0.003	0.002	<0.003	<0.003
Zawartość w ^{42}Ca (%)	<0.0001	0.013	–	0.0023	0.0001

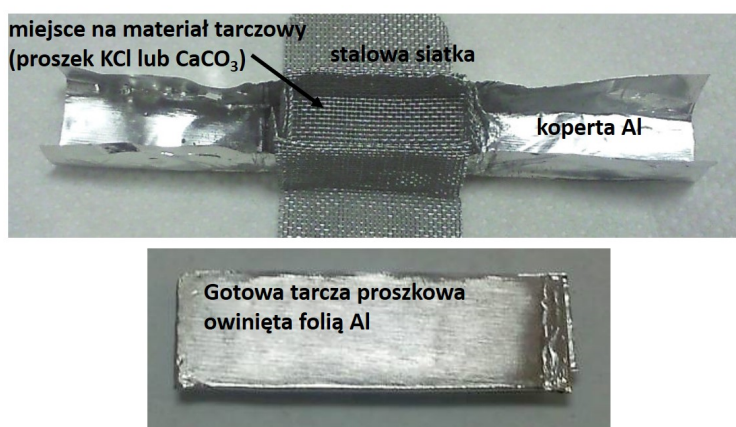
w komorze rękawicowej z argonem i dokonywano demontażu plastikowego opakowania. Tak przygotowaną folię Ca owijano w folię aluminiową. Oprócz tarcz wapniowych, zastosowano również tarcze wykonane z naturalnego chlorku potasu ^{nat}KCl , którego procentowy udział stabilnych izotopów potasu został przedstawiony w tabeli 5.5. Proces produkcji proszkowych tarcz wykonanych z chlorku potasu był identyczny jak dla tarcz z węgla wapnia.

Tabela 5.5 Skład procentowy izotopów potasu w naturalnych tarczach potasowych.

	^{39}K (%)	^{40}K (%)	^{41}K (%)
^{nat}K	93.26	0.012	6.73

Podczas aktywacji w cyklotronie, materiał tarczowy (węglan wapnia lub chlorek potasu) w postaci proszku był sprasowany w cienkiej folii Al. Zaletą metody produkcji tych tarcz jest fakt, że nie została utracona część wiązki cząstek alfa jaka padała na brzeg tarczy. Odpowiednia ilość (wcześniej zważona) proszku węglanu wapnia lub chlorku potasu, umieszczana była w „kopercie” wykonanej z folii Al ($20\ \mu\text{m}$) przez siatkę stalową, zastosowaną w celu równomiernego rozprowadzenia proszku na całej powierzchni przygotowanej „koperty” Al (Rys. 5.11). Następnie proszek został zawinięty w folię Al (tworząc prostokątny „cukierek”) i sprasowany przy użyciu prasy hydraulicznej pod ciśnieniem ok. 150 barów, co pozwoliło na uzyskanie mechanicznie

stabilnej tarczy. Grubości tak utworzonych tarcz z węglanu wapnia wynosiły od 40 do 70 mg/cm^2 , w zależności od badanego zakresu energetycznego wiązki cząstek alfa, w którym produkowane były izotopy skandu. Grubości tarcz proszkowych mierzono przy pomocy mikrometra oraz grubościomierza indukcyjnego, przyrządy te wskazywały zmienność grubości tarcz do $10 \text{ }\mu\text{m}$ (ok. $2\text{--}2.5 \text{ mg/cm}^2$). Podobnie jak dla eksperymentów dotyczących produkcji ^{211}At tarcze mocowane były do miedzianych uchwytów i owijane folią Al o grubości $20 \text{ }\mu\text{m}$. Od strony padania wiązki zastosowano folie Cu o grubości $10 \text{ }\mu\text{m}$ służące do monitorowania prądu wiązki cząstek alfa. Całość mocowana była do uchwytu przy pomocy „widelca” Al i śrubek [67,111]. Podczas aktywacji ciepło odprowadzane było z tarczy „stackowej” przez chłodzenie wodne.

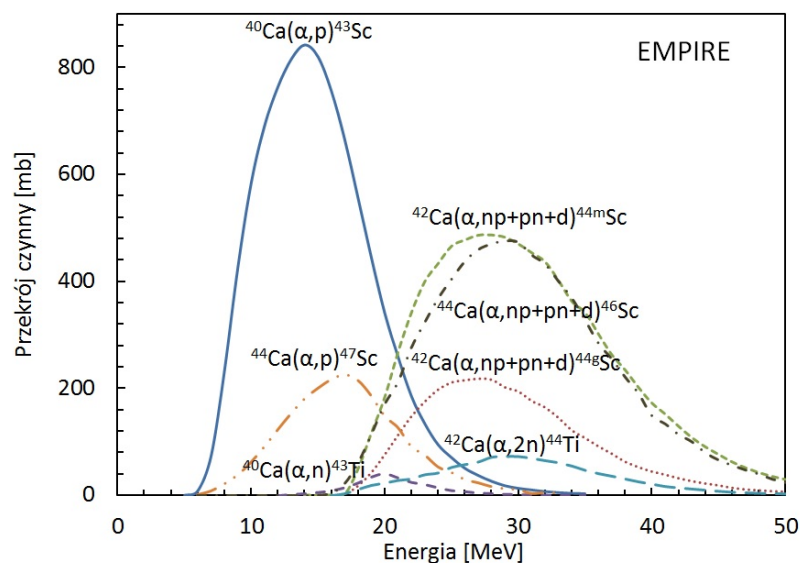


Rysunek 5.11 Przygotowanie tarczy proszkowej wapniowej CaCO_3 lub potasowej KCl (rys. górny) i gotowa tarcza proszkowa owinięta folią Al (rys. dolny) [113].

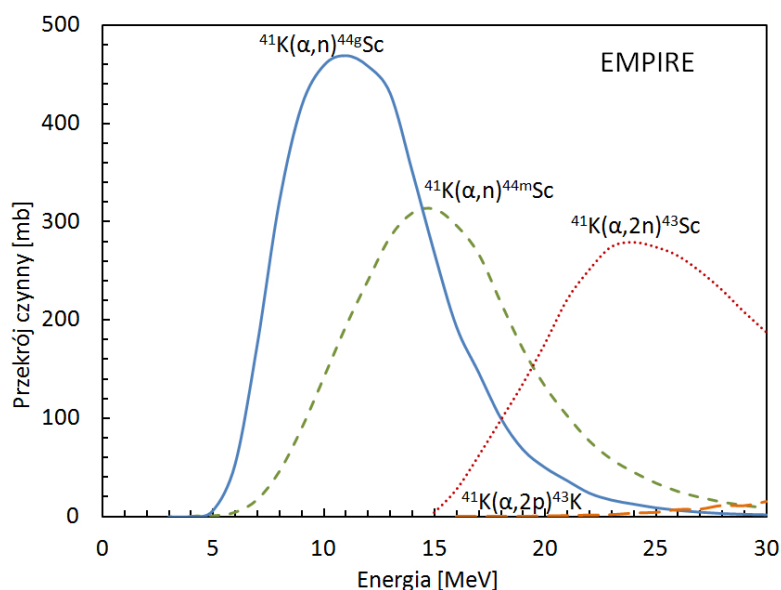
5.2.3 Wyniki aktywacji tarcz wapniowych i potasowych

Celem badań związanych z produkcją radioizotopów skandu było wyznaczenie optymalnych parametrów wiązki cząstek alfa, przebadanie wybranych zakresów energetycznych, oszacowanie zanieczyszczeń radioizotopowych oraz wyznaczenie wydajności produkcji radioizotopów wytwarzanych w reakcjach z izotopami grubych tarcz wapniowych i potasowych. W celu wyznaczenia teoretycznych wydajności produkcji radioizotopów skandu (TTY lub TY) oraz oszacowania zakresów energetycznych do produkcji radionuklidów skandu, wykonano obliczenia przekrojów czynnych radioizotopów powstałych na stabilnych izotopach wapnia (^{40}Ca , ^{42}Ca , ^{43}Ca , ^{44}Ca , ^{46}Ca , ^{48}Ca (Dodatek)) oraz potasu (^{39}K , ^{40}K , ^{41}K) przy użyciu programu EMPIRE (wersja RIVOLI 3.1) [20]. Na rys. 5.12 oraz rys. 5.13 przedstawiono przekroje czynne na produkcję radioizotopów powstałych odpowiednio na izotopach wapnia i potasu, które mają największy udział w produkcji omawianych radioizotopów skandu. Do wyznaczenia przekrojów czynnych za pomocą programu EMPIRE użyto standardowych parametrów.

Aktywności produkowanych radioizotopów, prąd wiązki cząstek alfa oraz energię wiązki wyznaczono przy pomocy wzorów przedstawionych w podrozdziałach 4.3 i 5.1.5. Czas półzaniku ^{46m}Sc , produkowanego w reakcji na tarczy wapniowej, wynosi jedynie 18.75 s, co oznacza, że ulega bardzo szybkiemu rozpadowi do ^{46g}Sc . Dlatego



Rysunek 5.12 Przekroje czynne na produkcję radioizotopów skandu i tytanu wyznaczone przy użyciu standardowych parametrów w programie EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami Ca w tarczy wapniowej.



Rysunek 5.13 Przekroje czynne na produkcję radioizotopów skandu i potasu wyznaczone przy użyciu standardowych parametrów w programie EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami K w tarczy potasowej.

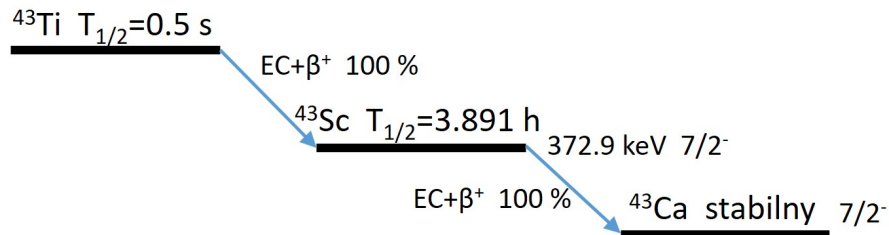
w obliczeniach została wyznaczona całkowita aktywność ^{46}Sc . Parametry rozpadów jądrowych radioizotopów skandu użytych do wyznaczenia aktywności zostały przedstawione w tabeli 5.6. Teoretyczne i eksperymentalne wydajności produkcji radioizotopów TTY, TY oraz SY wyznaczano przy pomocy wzorów (3.21–3.23). Teoretyczne wydajności produkcji obliczono przy użyciu przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE i wartości Stopping Power programem SRIM.

Tabela 5.6 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów skandu produkowanych w reakcjach jądrowych z izotopami tarcz wapniowych i potasowych [37].

Radioizotop	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	I_γ [%]	Produkt rozpadu
^{43}Sc	3.891 h	372.9	22.5	^{43}Ca
^{44g}Sc	3.972 h	1157.02	99.9	^{44}Ca
^{44m}Sc	58.61 h	271.241	86.7	^{44g}Sc
^{46g}Sc	83.79 d	889.277	99.984	^{46}Ti
		1120.545	99.987	
^{47}Sc	3.3492 d	159.381	68.3	^{47}Ti
^{48}Sc	43.67 h	175.361	7.48	^{48}Ti
		983.526	100.1	
		1037.522	97.6	
		1212.880	2.38	
^{49}Sc	57.18 min	1312.120	100.1	^{49}Ti
		1622.6	0.01	
		1761.9	0.05	

5.2.4 Produkcja radioizotopu ^{43}Sc

Radioizotop ^{43}Sc powstaje w wyniku aktywacji izotopu ^{40}Ca wiązką cząstek alfa w dwóch reakcjach. Bezpośrednio w reakcji $^{40}\text{Ca}(\alpha, p)^{43}\text{Sc}$ oraz pośrednio, w wyniku rozpadu krótkożyciowego radioizotopu ^{43}Ti ($T_{1/2} = 0.5$ s), wytwarzanego w reakcji $^{40}\text{Ca}(\alpha, n)^{43}\text{Ti} \rightarrow ^{43}\text{Sc}$. Schemat rozpadu ^{43}Ti został przedstawiony na rys. 5.14.



Rysunek 5.14 Schemat rozpadu ^{43}Ti [37].

W przeprowadzonych eksperymentach dotyczących produkcji ^{43}Sc , do aktywacji zastosowano naturalne tarcze wapniowe: ^{nat}Ca , ^{nat}CaO oraz $^{nat}\text{CaCO}_3$, ze względu na dość dużą zawartość procentową izotopu ^{40}Ca wynoszącą ok. 97 % (Tabela 5.3). Jest to bardzo duża zaleta tego materiału mająca wpływ na obniżenie kosztów materiału tarczowego do produkcji ^{43}Sc . Radioizotop ^{43}Sc może być produkowany w zakresie energii od ok. 3.9 MeV (próg reakcji (α, p) na izotopie ^{40}Ca) do 35 MeV, z maksymalnym przekrojem czynnym 842 mb dla energii ok. 14 MeV oraz w zakresie energii 12.3 MeV do 35 MeV w reakcji (α, n) z maksymalnym przekrojem czynnym 40 mb dla energii ok. 20 MeV (Rys. 5.12, Tabela 5.7). Podczas aktywacji grubej tarczy wapniowej, oprócz produkcji ^{43}Sc tworzą się inne zanieczyszczenia radioizotopowe

skandiu, powstające na pozostałych stabilnych izotopach wapnia (Tabela 5.3, Tabela 5.7). Dlatego zanieczyszczenia radioizotopowe wyznaczono dla wszystkich badanych zakresów energetycznych, w których produkowany był ^{43}Sc .

Tabela 5.7 Reakcje zachodzące na stabilnych izotopach wapnia podczas aktywacji tarcz wapniowych wiązką cząstek alfa.

Izotop	$T_{1/2}$	Reakcja	Próg reakcji [MeV]
^{41}Sc	596.3 ms	$^{40}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{41}\text{Sc}$	20.60
$^{42g,m}\text{Sc}$	^{42g}Sc 681.3 ms ^{42m}Sc 61.7 s	$^{40}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{42g,m}\text{Sc}$	14.78
^{43}Sc	3.891 h	$^{40}\text{Ca}(\alpha, p)^{43}\text{Sc}$ $^{40}\text{Ca}(\alpha, n)^{43}\text{Ti} \rightarrow ^{43}\text{Sc}$ $^{42}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{43}\text{Sc}$	3.85 12.29 16.30
$^{44g,m}\text{Sc}$	^{44g}Sc 3.927 h ^{44m}Sc 58.61 h	$^{42}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{44g,m}\text{Sc}$ $^{43}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{44g,m}\text{Sc}$	12.53 14.33
^{45}Sc	stabilny	$^{42}\text{Ca}(\alpha, p)^{45}\text{Sc}$ $^{43}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{45}\text{Sc}$ $^{44}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{45}\text{Sc}$	2.57 8.80 14.10
$^{46g,m}\text{Sc}$	^{46g}Sc 83.79 d ^{46m}Sc 18.75 s	$^{43}\text{Ca}(\alpha, p)^{46g,m}\text{Sc}$ $^{44}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{46g,m}\text{Sc}$	1.65 11.37
^{47}Sc	3.3492 d	$^{44}\text{Ca}(\alpha, p)^{47}\text{Sc}$ $^{46}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{47}\text{Sc}$	2.18 12.31
^{48}Sc	43.67 h	$^{46}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{48}\text{Sc}$	10.17
^{49}Sc	57.18 min	$^{46}\text{Ca}(\alpha, p)^{49}\text{Sc}$ $^{48}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{49}\text{Sc}$	1.57 11.04
$^{50m,g}\text{Sc}$	^{50g}Sc 102.5 s ^{50m}Sc 0.35 s	$^{48}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{50g,m}\text{Sc}$	11.26
^{51}Sc	12.4 s	$^{48}\text{Ca}(\alpha, p)^{51}\text{Sc}$	6.35

W pierwszych eksperymentach produkcji radioizotopu ^{43}Sc aktywowano tarcze o grubości 98 mg/cm^2 wykonane z ^{nat}CaO zmieszanego z klejem, wiązką cząstek alfa o energii $31 \rightarrow 0\text{ MeV}$, przez 4 h, prądem wiązki 916 nA. W wyniku aktywacji tarczy otrzymano wydajność produkcji TTY radioizotopu ^{43}Sc równą $98 \pm 10\text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ (Tabela 5.8) oraz zanieczyszczenia radioizotopowe poniżej 0.76 % dla ^{44g}Sc (w stosunku do ^{43}Sc) powstającego w reakcji $(\alpha, np/pn/d)$ na izotopie ^{42}Ca (Rys. 5.12).

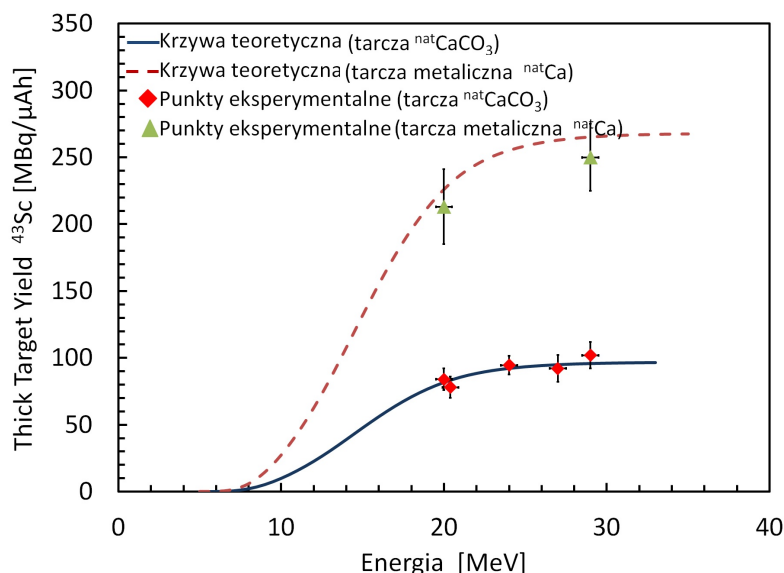
W kolejnych eksperymentach zastosowano tarcze proszkowe wykonane z komercyjnie dostępnego naturalnego węglanu wapnia $^{nat}\text{CaCO}_3$ oraz wysokowzbogaconego $^{40}\text{CaCO}_3$ (99.99 %). Dla tarcz $^{nat}\text{CaCO}_3$ wykonano naświetlenia dla pięciu energii wiązki cząstek alfa do produkcji ^{43}Sc : $29 \rightarrow 0\text{ MeV}$, $27 \rightarrow 0\text{ MeV}$, $24 \rightarrow 0\text{ MeV}$, $20.4 \rightarrow 0\text{ MeV}$ oraz $20 \rightarrow 0\text{ MeV}$. Dla wysokowzbogaconych tarcz $^{40}\text{CaCO}_3$ wykonano naświetlenia dla dwóch energii wiązki cząstek alfa: $20 \rightarrow 0\text{ MeV}$ oraz $15 \rightarrow 0\text{ MeV}$. Dla porównania zostały również przeprowadzone badania dla dwóch energii wiązki cząstek alfa ($29 \rightarrow 0\text{ MeV}$ oraz $20 \rightarrow 0\text{ MeV}$) dla tarcz wykonanych z metalicznego naturalnego wapnia ^{met}Ca , w celu wyznaczenia wydajności produkcji TTY i SY

Tabela 5.8 Wartości TTY, TY oraz SY radioizotopu ^{43}Sc produkowanego w reakcjach z izotopami tarcz wapniowych i potasowych.

Forma chemiczna tarczy	Energia wiązki cz. α [MeV]	TTY lub TY [MBq/ μAh]	SY [MBq/ μA]	Uwagi*
^{nat}CaO	$31 \rightarrow 0$	98 ± 10	547 ± 55	M
$^{nat}\text{CaCO}_3$	$29 \rightarrow 0$	110 ± 20	620 ± 80	M
	$27 \rightarrow 0$	92 ± 10	530 ± 60	M
	$24 \rightarrow 0$	95 ± 7	540 ± 40	M
	$20.4 \rightarrow 0$	78 ± 8	450 ± 50	M
	$20 \rightarrow 0$	84 ± 4	470 ± 20	M
^{nat}Ca	$29 \rightarrow 0$	250 ± 30	1400 ± 170	M
	$20 \rightarrow 0$	210 ± 30	1200 ± 170	M
$^{40}\text{CaCO}_3$ (99.99 %)	$20 \rightarrow 0$	88 ± 13	490 ± 70	M
	$15 \rightarrow 0$	51 ± 8	290 ± 45	M
^{nat}KCl	$29 \rightarrow 19$	4.2 ± 0.6	24 ± 3	M
^{41}KCl (95.4 %)	$29 \rightarrow 19$	60 ± 9	340 ± 50	E

* M–pomiar, E–oszacowanie

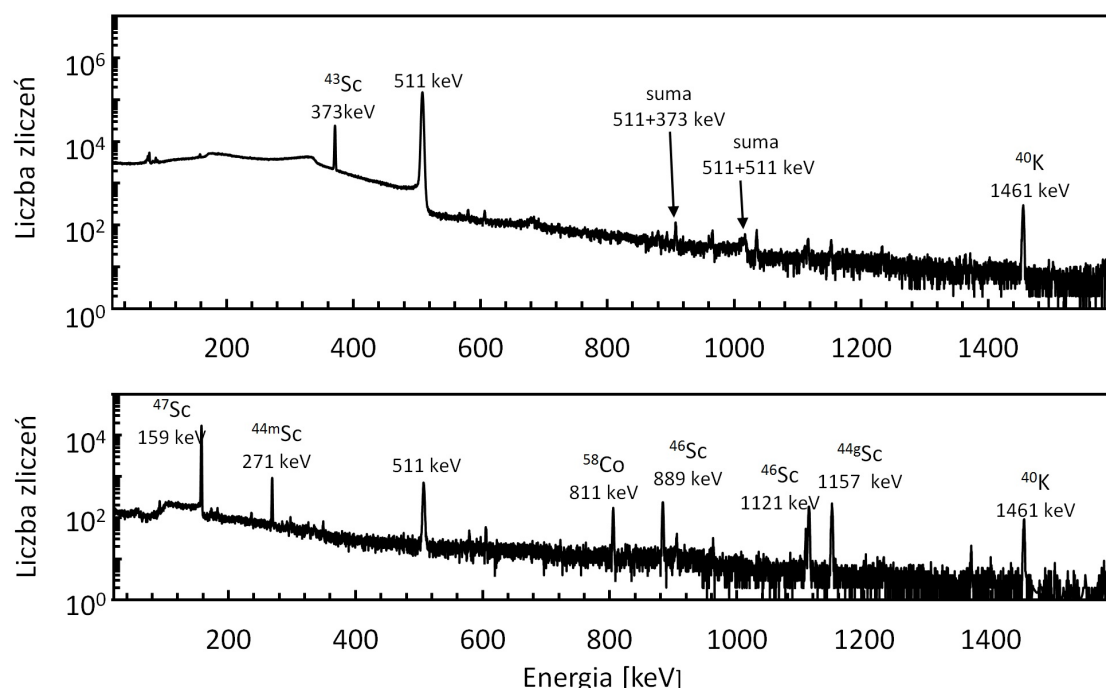
radioizotopu ^{43}Sc . Wyniki aktywacji tarcz zostały przedstawione w tabeli 5.8. Wyznaczone eksperymentalne wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{43}Sc porównano z przewidywaniami teoretycznymi (Rys. 5.15). Otrzymane wyniki eksperymentalne są w dobrej zgodności z przewidywaniami teoretycznymi.



Rysunek 5.15 Porównanie eksperymentalnych wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{43}Sc wytwarzanego podczas aktywacji $^{nat}\text{CaCO}_3$ i ^{nat}Ca , z przewidywaniami teoretycznymi otrzymanymi na podstawie przekrojów czynnych z programu EMPIRE i wartości Stopping Power z programu SRIM.

Na rys. 5.16 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania gamma tarczy $^{nat}CaCO_3$, aktywowanej 1.5 h wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV (grubość 57.5 mg/cm^2), prądem wiązki 50 nA . Widmo promieniowania gamma zostało zebrane 1.5 h po zakończeniu aktywacji tarczy w geometrii 30 cm. Poniżej zostało przedstawione widmo promieniowania gamma tej samej tarczy, ale zebrane 124 h po zakończeniu aktywacji. Takie pomiary wykonywano w celu wyznaczenia zanieczyszczeń radioizotopowych, które nie były widoczne na wczesnych widmach promieniowania gamma, ze względu na zbyt niską aktywność tych radioizotopów w porównaniu ze ^{43}Sc .

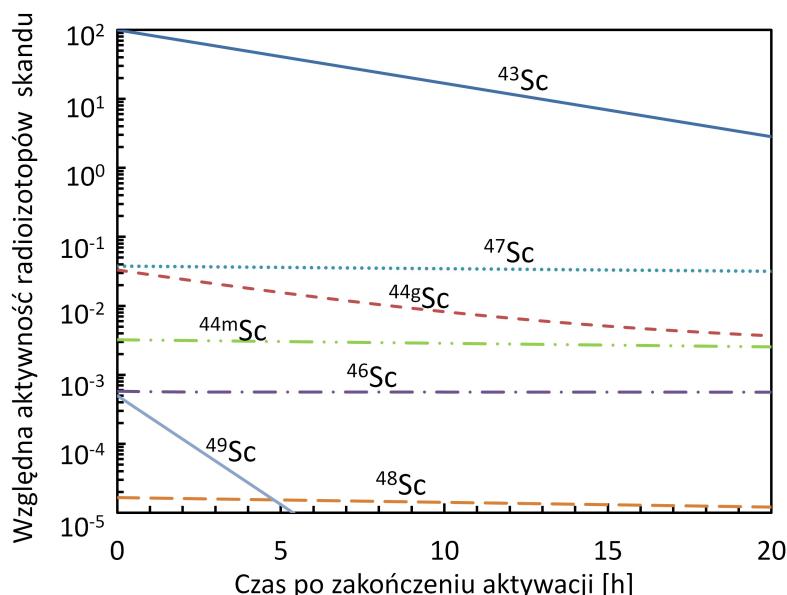
Na przedstawionym widmie promieniowania gamma (Rys. 5.16) zidentyfikowano linię o energii ok. 884 keV pochodzącą z sumowania linii anihilacyjnej 511 keV oraz linii energetycznej 372.9 keV, pochodzącej z rozpadu radioizotopu ^{43}Sc . Również została zarejestrowana linia o energii 1022 keV pochodząca z sumowania linii anihilacyjnej ($511 \text{ keV} + 511 \text{ keV}$). Wkład aktywności radioizotopu ^{43}Sc wyznaczony z przejścia 372.9 keV w linii 884 keV, jest stosunkowo mały i wynosi mniej niż 0.15 % aktywności ^{43}Sc w tej tarczy. W widmach promieniowania gamma zebranych kilkaset godzin po zakończeniu aktywacji tarczy, oprócz linii energetycznych pochodzących z rozpadu radioizotopów skandiu, została zidentyfikowana linia energetyczna 810.8 keV. Zidentyfikowana linia pochodzi z rozpadu ^{58}Co , który został wyprodukowany w reakcji na folii aluminiowej (pełniące funkcję obudowy tarczy). Radioizotop ^{58}Co został wytworzony w reakcjach na izotopach ^{55}Mn i ^{56}Fe znajdujących się w folii Al.



Rysunek 5.16 Widmo promieniowania gamma tarczy wapniowej $^{nat}CaCO_3$ aktywowanej 1.5 h wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV, prądem wiązki 50 nA . Widmo zebrano 1.5 h (rys. górny) i 124 h (rys. dolny) po zakończeniu aktywacji tarczy.

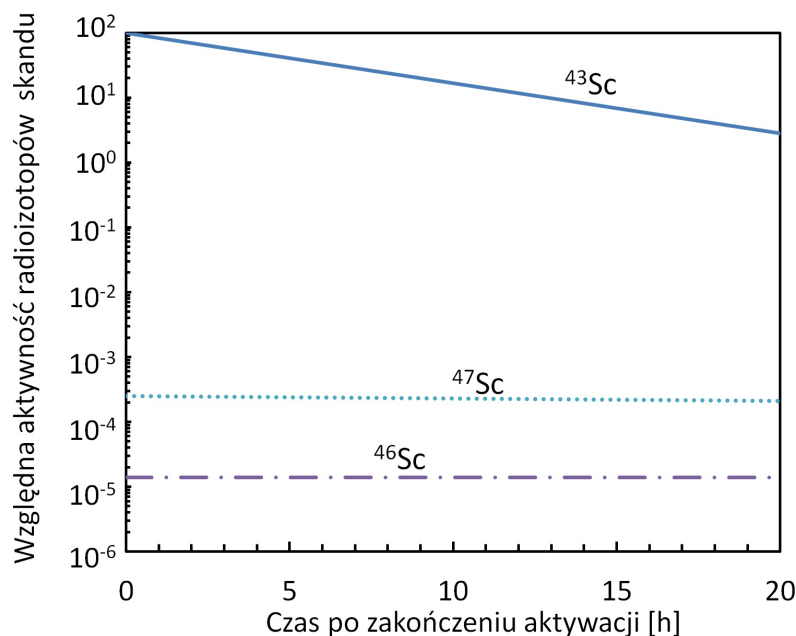
Rys. 5.17 prezentuje ewolucję w czasie względnych aktywności radioizotopów skandiu produkowanych w reakcjach jądrowych w tarczy $^{nat}CaCO_3$, aktywowanej 4 h

wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV. Aktywności radioizotopów skandu zostały znormalizowane do aktywności ^{43}Sc (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB). Oprócz wytworzonych jąder nie będących izotopami skandu, które można chemicznie wydzielić z tarczy, powstają zanieczyszczenia skandowe głównie ^{44g}Sc i ^{44m}Sc , produkowane na izotopie ^{42}Ca o zawartości procentowej 0.647 %. Zanieczyszczenia wynoszą odpowiednio 0.0333 oraz 0.0032 w chwili zakończenia aktywacji tarczy, w stosunku do aktywności ^{43}Sc . Kolejnymi zanieczyszczeniami są radioizotopy ^{46}Sc i ^{47}Sc (powstające głównie na izotopie ^{44}Ca , o zawartości procentowej 2.086 % w ^{nat}Ca). Zanieczyszczenia wynoszą odpowiednio 0.0006 i 0.034 w stosunku do aktywności ^{43}Sc , w chwili zakończenia aktywacji tarczy. O ile zmniejszenie zanieczyszczeń radioizotopem ^{46}Sc możliwe jest przez zmianę energii wiązki cząstek alfa (grubości tarczy) aktywującej tarczę, o tyle zmniejszenie produkcji radioizotopu ^{47}Sc już nie. Dzieje się tak, gdyż zakres energetyczny i prawdopodobieństwo zajścia reakcji $^{44}\text{Ca}(\alpha, p)^{47}\text{Sc}$ i $^{40}\text{Ca}(\alpha, p)^{43}\text{Sc}$ są podobne (Rys. 5.12). Zmniejszenie energii wiązki cząstek alfa spowoduje zmniejszenie wydajności produkcji ^{43}Sc . W zebranych widmach promieniowania gamma tarcz wapniowych nie zostały zidentyfikowane linie energetyczne pochodzące z rozpadów radioizotopów ^{48}Sc i ^{49}Sc , charakteryzujących się stosunkowo długimi czasami półżycia (odpowiednio $T_{1/2} = 43.67$ h, $T_{1/2} = 57.18$ min). Radioizotopy te nie zostały zidentyfikowane ze względu na uzyskaną zbyt niską aktywność podczas aktywacji tarczy. Związane jest to z małym przekrojem czynnym reakcji (Dodatek rys. 8), w których powstają ($^{46}\text{Ca}(\alpha, np+pn+d)^{48}\text{Sc}$, $^{46}\text{Ca}(\alpha, p)^{49}\text{Sc}$, $^{48}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{49}\text{Sc}$) oraz małym procentowym udziałem izotopów wapnia, na których powstają w naturalnej tarczy wapniowej (^{46}Ca 0.004 %, ^{48}Ca 0.187 %). Zanieczyszczenia związane z produkcją tych radioizotopów wyznaczono przy użyciu przekrojów czynnych programem EMPIRE. Wynoszą one $1.7 \cdot 10^{-5}$ dla ^{48}Sc oraz $5.0 \cdot 10^{-4}$ dla ^{49}Sc , w stosunku do aktywności ^{43}Sc (Rys. 5.17).



Rysunek 5.17 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu powstałych w reakcjach z izotopami tarczy $^{nat}\text{CaCO}_3$, aktywowanej 4 h wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV. Aktywności radioizotopów skandu znormalizowano do aktywności ^{43}Sc .

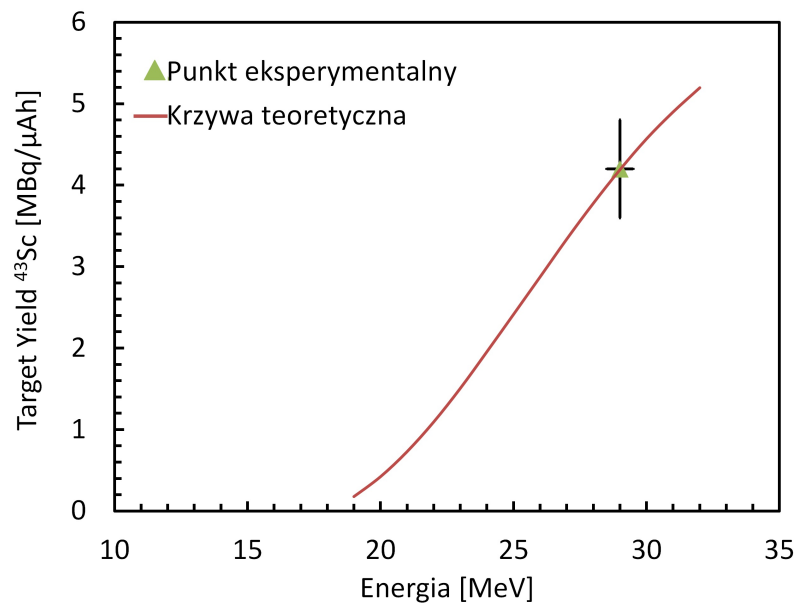
W celu zmniejszenia zanieczyszczeń radioizotopowych ^{43}Sc , zastosowano tarcze wykonane z wysokowzbogaconego węglanu wapnia $^{40}\text{CaCO}_3$ (99.99 %), które również aktywowano energią $20 \rightarrow 0$ MeV. W wyniku naświetlenia tarczy uzyskano zanieczyszczenia ^{46}Sc i ^{47}Sc (powstające na izotopie ^{44}Ca o zawartości 0.01 %) odpowiednio $1.5 \cdot 10^{-5}$ oraz $2.5 \cdot 10^{-4}$, w stosunku do aktywności ^{43}Sc (Rys. 5.18). Inne radioizotopy skandu nie są produkowane dla tego wzbogacenia i energii wiązki cząstek alfa.



Rysunek 5.18 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu powstałych w reakcjach z izotopami wysokowzbogaconej tarczy $^{40}\text{CaCO}_3$ (99.99 %), aktywowanej 4 h wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV. Aktywności radioizotopów skandu znormalizowano do aktywności ^{43}Sc .

W wyniku aktywacji tarczy wapniowej wiązką cząstek alfa produkowany jest szereg izotopów, które charakteryzują się różnymi czasami półzaniku. Aktywność konkretnego izotopu produkowanego podczas aktywacji tarczy zależy od przekroju czynnego reakcji, w której powstaje, składu procentowego izotopu w tarczy (na którym zachodzi produkcja), czasu półzaniku, prądu wiązki, energii wiązki i czasu aktywacji tarczy. Dodatkowo określony radioizotop może być produkowany w kilku różnych reakcjach (Tabela 5.7). Dlatego też w zaprezentowanych wynikach zostały uwzględnione te aspekty. Podczas aktywacji tarcz wapniowych produkowane były również izotopy, które nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma, ze względu na ich zbyt krótki czas półzaniku, który nie przekraczał 2 min (są to: ^{41}Sc , $^{42m,g}\text{Sc}$, $^{50m,g}\text{Sc}$, ^{51}Sc) (Tabela 5.7). Radioizotopy te nie są niebezpieczne dla pacjenta, gdyż zanim ^{43}Sc zostanie wydzielony z tarczy i radiofarmaceutyk zawierający ^{43}Sc zostanie następnie podany pacjentowi, ich aktywność ulegnie całkowitemu wygaśnięciu. Oznacza to, że izotopy te nie wniosą dodatkowej dawki obciążającej dla pacjenta. W tabeli 5.7 zostały przedstawione informacje na temat radioizotopów skandu powstających na aktywowanej tarczy wapniowej, wraz z ich czasami półzaniku, reakcjami w których są produkowane oraz progami reakcji wyznaczonymi z programu EMPIRE.

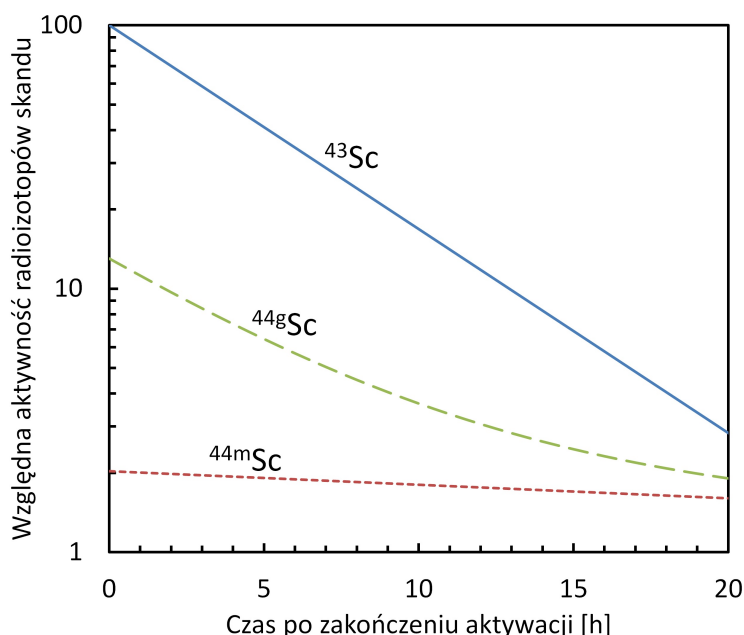
Kolejnym badanym materiałem do produkcji ^{43}Sc był naturalny chlorek potasu ^{nat}KCl . Radioizotop ^{43}Sc powstaje w reakcji $(\alpha, 2n)$ na izotopie ^{41}K , którego w naturalnej tarczy potasowej jest jedynie 6.73 %. W celu zmniejszenia zanieczyszczeń radioizotopami $^{44g,m}\text{Sc}$ powstającymi w reakcji $^{41}\text{K}(\alpha, n)^{44g,m}\text{Sc}$ (Rys. 5.13), aktywowano tarcze ^{nat}KCl wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19$ MeV (grubość tarczy 52 mg/cm^2). Ponieważ badany zakres energetyczny nie obejmuje maksymalnej produkcji ^{43}Sc , od początku przekroju czynnego (próg reakcji $^{41}\text{K}(\alpha, 2n)^{43}\text{Sc}$ wynosi ok. 15 MeV), wyznaczono wydajność produkcji TY radioizotopu ^{43}Sc , która wynosi $4.2 \pm 0.6 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$. Stosując wysokowzbogacone tarcze ^{41}KCl o dostępnym wzbogaceniu 95.4 %, można uzyskać wydajność produkcji $60 \pm 10 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ (Tabela 5.8). Na rys. 5.19 zostało przedstawione porównanie eksperymentalnej wydajności produkcji TY ^{43}Sc z przewidywaniami teoretycznymi. Otrzymane wyniki eksperymentalne są w dobrej zgodności z przewidywaniami teoretycznymi.



Rysunek 5.19 Porównanie eksperymentalnej wydajności produkcji TY radioizotopu ^{43}Sc , wytwarzanego podczas aktywacji ^{nat}KCl , z przewidywaniami teoretycznymi otrzymanymi na podstawie przekrojów czynnych z programu EMPIRE i wartości Stopping Power z programu SRIM.

Ewolucja w czasie względnych aktywności zanieczyszczeń radioizotopowych ^{43}Sc , produkowanych w reakcjach z izotopami tarczy ^{nat}KCl , aktywowanej 4 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19$ MeV została przedstawiona na rys. 5.20. Zanieczyszczenia izotopowe jakie powstają podczas aktywacji tego rodzaju tarczy, to głównie izotopy ^{44g}Sc i ^{44m}Sc , których względne aktywności wynoszą odpowiednio 13 i 2, w chwili zakończenia aktywacji tarczy, w stosunku do aktywności ^{43}Sc (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB). Radioizotopy skandu o większej liczbie masowej ($^{46,47}\text{Sc}$) nie są produkowane, natomiast o mniejszej liczbie masowej ($^{41,42g,42m}\text{Sc}$) charakteryzują się krótkimi czasami półzaniku do 1 min i rozpadają się natychmiast do stabilnych izotopów wapnia. Innymi zanieczyszczeniami są: ^{43}K (o względnej aktywności 0.4 w chwili zakończenia aktywacji tarczy, w stosunku do aktywności ^{43}Sc),

który emituje linię gamma o energii identycznej jak ^{43}Sc (372.9 keV) oraz radioizotopy chloru (^{39}Cl i ^{34m}Cl), które można wydzielić chemicznie z tarczy.



Rysunek 5.20 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandiu powstałych w reakcjach z izotopami tarczy ^{nat}KCl , aktywowanej 4 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19$ MeV. Aktywności radioizotopów skandiu znormalizowano do aktywności ^{43}Sc .

Radioizotop ^{43}Sc powstaje także w reakcji (α, n) na izotopie ^{40}K , ale procentowy udział tego izotopu w naturalnym potasie wynosi zaledwie 0.012 %. Dodatkowo przekrój czynny dla energii 19 MeV wynosi jedynie 76 mb, stąd rzeczywisty przekrój czynny w naturalnym potasie w tej reakcji na produkcję ^{43}Sc wynosi 0.009 mb. Radioizotop ^{43}Sc może być również produkowany w reakcji (α, γ) na izotopie ^{39}K jako jądro złożone. Jednak udział w produkcji jest również znikomy, ponieważ maksymalny przekrój czynny na reakcję wynosi 0.2 mb dla energii 8 MeV (EMPIRE). Przykładowe zebrane widmo promieniowania gamma tarczy ^{nat}KCl zostało przedstawione na rys. 4, w Dodatku niniejszej rozprawy doktorskiej.

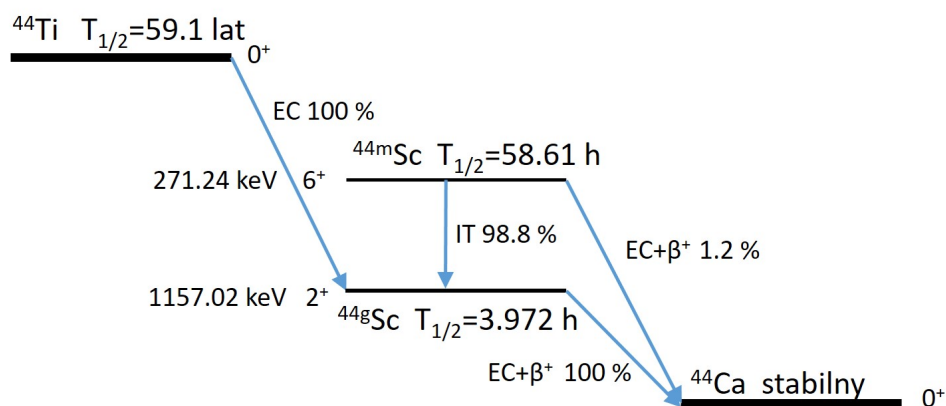
5.2.5 Dyskusja wyników produkcji radioizotopu ^{43}Sc

Metoda produkcji radioizotopu ^{43}Sc przy użyciu wiązki cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV, aktywującej tarcze wykonane z $^{nat}\text{CaCO}_3$ jest bardzo opłacalną metodą produkcji tego izotopu do zastosowań w medycynie nuklearnej. Związane jest to z łatwo dostępnym i tanim materiałem tarczowym. Produkowane w tej metodzie zanieczyszczenia izotopowe są stosunkowo małe łącznie nie przekraczają 0.07 % uzyskanej aktywności ^{43}Sc w chwili EOB (dla 4 h aktywacji tarczy). Ze względu na fakt, iż w czasie produkcji ^{43}Sc przy użyciu tarcz z chlorku potasu zanieczyszczenia radioizotopowe są duże, a cena wysokowzbogaconego ^{41}KCl wysoka, ta forma produkcji jest mniej opłacalna w porównaniu z zastosowaniem tarcz z naturalnego węgla wapnia.

Aktywując tarcze $^{nat}CaCO_3$ wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV, prądem wiązki $25 \mu A$ przez 4 h można uzyskać radioizotop ^{43}Sc o aktywności 6 GBq, w chwili zakończenia naświetlania. Zakładając, że jednorazowa dawka ^{43}Sc jaką należy podać pacjentowi do celów diagnostycznych wynosi ok. 10–100 MBq, w zależności od rodzaju badania, z otrzymanej aktywności można uzyskać ok. 30–300 dawek diagnostycznych, po uwzględnieniu czasu potrzebnego na przygotowanie radiofarmaceutyka.

5.2.6 Produkcja generatora *in vivo* $^{44m}Sc/^{44g}Sc$

Kolejnym badanym radioizotopem był ^{44}Sc , który wytwarzany jest w dwóch stanach: podstawowym ^{44g}Sc oraz metastabilnym ^{44m}Sc i może zostać wykorzystany do produkcji generatora *in vivo* $^{44m}Sc/^{44g}Sc$. Produkcja generatora skandowego została zaproponowana w pracach [98, 100, 101], w których aktywowano wysokowzbogacone tarcze wapniowe ^{44}Ca wiązką deuterionów o energii 16 MeV. Jądrem macierzystym generatora $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ jest metastabilny stan ^{44m}Sc o długim czasie półżycia wynoszącym $T_{1/2} = 58.61$ h. Radioizotop ^{44m}Sc rozpada się przez przejście izomeryczne (IT–Isomeric Transition) do stanu podstawowego ^{44g}Sc o czasie półżycia $T_{1/2} = 3.972$ h emitując fotony gamma o energii 271.24 keV (Rys. 5.21, Tabela 5.6).



Rysunek 5.21 Schemat rozpadu ^{44}Ti [37].

Do badań produkcji generatora *in vivo* $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ z zastosowaniem wiązki cząstek alfa, wykorzystano tarcze wykonane z wysokowzbogaconego węglanu wapnia $^{42}CaCO_3$ (68 %), gdyż produkcja ^{44}Sc zachodzi na izotopie ^{42}Ca , którego w naturalnym wapniu jest zaledwie 0.647 %. Skład izotopowy tarczy wysokowzbogaconej węglanu wapnia oraz domieszek chemicznych został przedstawiony w tabelach 5.3 i 5.4. W eksperymentach dotyczących produkcji ^{44}Sc aktywowano tarcze wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 12$ MeV (grubość tarczy 66.7 mg/cm²). Natomiast w celu zmniejszenia zanieczyszczeń radioizotopowych także wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 20$ MeV (grubość tarczy 40 mg/cm²). W przeprowadzonych eksperymentach naświetlono pięć wysokowzbogaconych tarcz $^{42}CaCO_3$ od 10 do 50 min, prądem wiązki od 100 do 200 nA. Na podstawie zebranych widm promieniowania gamma aktywowanych tarcz dokonano obliczeń eksperymentalnej wydajności produkcji TTY i TY (TTY dla energii $29 \rightarrow 12$ MeV oraz TY dla energii $29 \rightarrow 20$ MeV) radioizotopu ^{44}Sc wytwarzanego w reakcji na grubych tarczach $CaCO_3$. Otrzymane eksperymentalne

wydajności produkcji radioizotopu $^{44g,m}Sc$ przedstawiono w tabeli 5.9. Przykładowe zebrane widmo promieniowania gamma tarczy $^{42}CaCO_3$ przedstawiono na rys. 5 w Dodatku do niniejszej rozprawy doktorskiej.

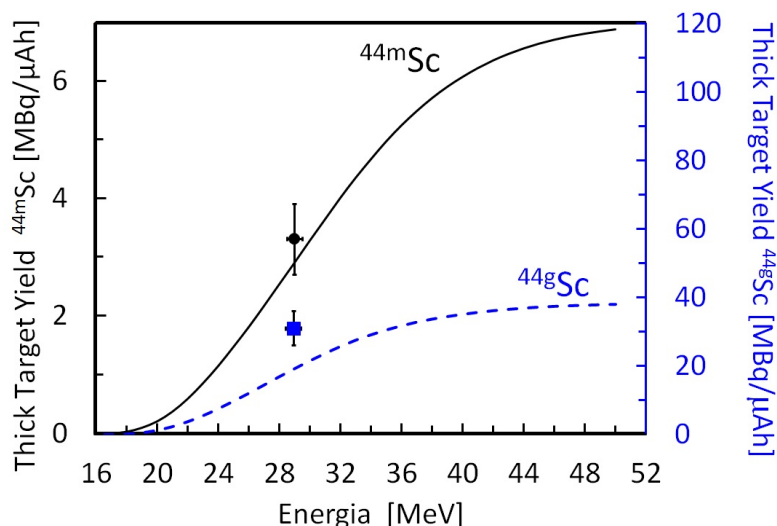
Tabela 5.9 Wartości TTY, TY oraz SY radioizotopu $^{44m,g}Sc$ produkowanego w reakcjach z izotopami tarcz wapniowych i potasowych.

Izotop	Forma chemiczna tarczy	Energia wiązki cz. α [MeV]	TTY lub TY [MBq/ μ Ah]	SY [MBq/ μ A]	Uwagi*
^{44g}Sc	$^{42}CaCO_3$ (68%)	29 \rightarrow 12	31 \pm 5	180 \pm 30	M
	$^{42}CaCO_3$ (95.9%)	29 \rightarrow 12	44 \pm 7	250 \pm 40	E
	$^{42}CaCO_3$ (68%)	29 \rightarrow 20	25 \pm 4	140 \pm 20	M
	^{nat}KCl	20 \rightarrow 2	4.3 \pm 0.8	24 \pm 5	M
	^{41}KCl (95.4 %)	20 \rightarrow 2	61 \pm 10	340 \pm 60	E
^{44m}Sc	$^{42}CaCO_3$ (68%)	29 \rightarrow 12	3.3 \pm 0.6	280 \pm 50	M
	$^{42}CaCO_3$ (95.9%)	29 \rightarrow 12	4.7 \pm 0.8	400 \pm 70	E
	$^{42}CaCO_3$ (68%)	29 \rightarrow 20	2.7 \pm 0.4	230 \pm 40	M
	^{nat}KCl	20 \rightarrow 2	0.21 \pm 0.03	19 \pm 3	M
	^{41}KCl (95.4 %)	20 \rightarrow 2	3.0 \pm 0.6	250 \pm 50	E

* M–pomiar, E–oszacowanie

Na rys. 5.22 zaprezentowano porównanie eksperymentalnych wydajności produkcji TTY $^{44g,m}Sc$, wytwarzanego podczas aktywacji grubych tarcz $^{42}CaCO_3$ (68 %), z przewidywaniami teoretycznymi. Uzyskane eksperymentalne wartości wydajności produkcji dla radioizotopu ^{44g}Sc różnią się od przewidywań teoretycznych o czynnik 1.6.

Uzyskane zanieczyszczenia radioizotopowe dla energii 29 \rightarrow 12 MeV są stosunkowo duże dla tarczy wykonanej z $^{42}CaCO_3$ o wzbogaceniu 68 %. Największym zanieczyszczeniem jest ^{43}Sc produkowany na izotopie ^{40}Ca , którego w analizowanej tarczy jest 29.9 %. Otrzymana aktywność ^{43}Sc w chwili zakończenia 12 godzinnej aktywacji tarczy wynosi 66 % aktywności ^{44g}Sc . Zanieczyszczenie to można obniżyć do 7 %, stosując droższe tarcze o większym dostępnym wzbogaceniu wynoszącym 95.9 %. Oprócz zmniejszenia zanieczyszczeń radioizotopowych w wyniku zastosowania tarczy o większym wzbogaceniu, wzrasta wydajność produkcji ^{44}Sc z 31 MBq/ μ Ah do 44 MBq/ μ Ah dla ^{44g}Sc i z 3.3 MBq/ μ Ah do 4.7 MBq/ μ Ah dla ^{44m}Sc (Tabela 5.9). Innymi powstającymi zanieczyszczeniami są ^{46}Sc i ^{47}Sc . Izotop ^{46}Sc wytwarzany jest w reakcji (α ,np/pn/d) na izotopie ^{44}Ca , którego we wzbogaconej tarczy jest 1.5 % oraz na izotopie ^{43}Ca w reakcji (α ,p), którego jest 0.04 %. Radioizotop ^{47}Sc powstaje w reakcji (α ,p) na izotopie ^{44}Ca (1.5 %) oraz w reakcji (α ,2np) na izotopie ^{46}Ca (0.01 %). W sumie zanieczyszczenia radioizotopami ^{46}Sc i ^{47}Sc produkowane w tych reakcjach stanowią odpowiednio 0.009 % i 0.097 % aktywności ^{44g}Sc . Radioizotop ^{48}Sc powstaje w reakcji na izotopie ^{46}Ca , którego we wzbogaconej tarczy jest 0.01 %. Dla energii 29 MeV osiąga maksymalny przekrój czynny 209 mb, czyli rzeczywisty przekrój czynny wynosi 2.09 mb, a zanieczyszczenie zaledwie 0.001 % aktywności ^{44g}Sc w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Kolejnym produkowanym

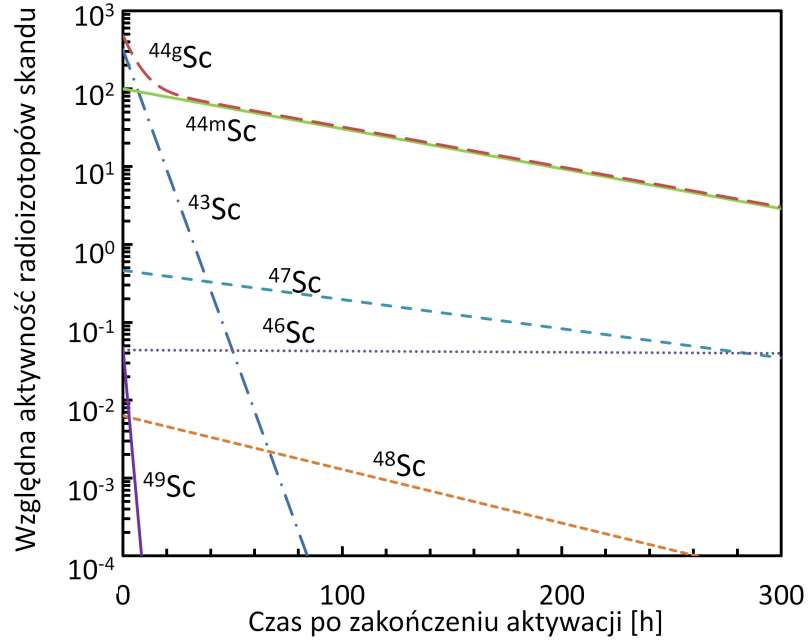


Rysunek 5.22 Porównanie eksperymentalnych wydajności produkcji TTY radioizotopu $^{44g,m}Sc$, wytwarzanego podczas aktywacji $^{42}CaCO_3$ (68 %), z przewidywaniami teoretycznymi, otrzymanymi na podstawie przekrojów czynnych z programu EMPIRE i wartości Stopping Power z programu SRIM.

zanieczyszczeniem jest ^{49}Sc powstający na izotopach ^{46}Ca i ^{48}Ca , którego aktywność wynosi 0.01 % aktywności ^{44g}Sc . Radioizotopy ^{48}Sc i ^{49}Sc nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma aktywowanych tarcz, dlatego zanieczyszczenia te zostały wyznaczone przy użyciu przekrojów czynnych uzyskanych z programu EMPIRE. Pozostałe produkowane zanieczyszczenia radionuklidowe (^{41}Sc , $^{42m,g}Sc$, $^{50m,g}Sc$, ^{51}Sc) charakteryzują się krótkimi czasami półzaniku, a co za tym idzie nie stanowią zagrożenia dla pacjenta. Dzieje się tak, ponieważ praktycznie ulegają całkowitemu rozpadowi do chwili podania radiofarmaceutyka pacjentowi, podobnie jak w przypadku produkcji ^{43}Sc .

Na rys. 5.23 została przedstawiona ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu, wyprodukowanych w reakcjach z izotopami tarczy $^{42}CaCO_3$ o wzbogaceniu 68 %. Tarcza aktywowana była 12 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 12$ MeV. Aktywności wyprodukowanych radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{44m}Sc (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB). Największym produkowanym zanieczyszczeniem radioizotopowym jest ^{43}Sc , którego względna aktywność wynosi 318, w stosunku do aktywności ^{44m}Sc , w chwili EOB.

W celu zmniejszenia zanieczyszczeń radioizotopowych skandu, kosztem zmniejszenia aktywności ^{44}Sc , aktywowano podobne tarcze wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 20$ MeV. Dla tej energii wyznaczono wydajność produkcji TY radioizotopów ^{44}Sc , ponieważ tarcza nie była na tyle gruba, aby przekrój czynny na produkcję ^{44}Sc był zerowy dla energii wiązki po wyjściu z tarczy (20 MeV). Wyznaczone eksperymentalne wydajności produkcji ^{44g}Sc i ^{44m}Sc wytwarzanego podczas aktywacji tarczy $^{42}CaCO_3$ o wzbogaceniu 68 % wynoszą odpowiednio $25 MBq/\mu Ah$ i $2.7 MBq/\mu Ah$ (Tabela 5.9). Zanieczyszczenia produkowane dla tej tarczy aktywowanej 12 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 12$ MeV oraz $29 \rightarrow 20$ MeV przedstawiono w tabeli 5.10. W tabeli tej aktywności otrzymanych radioizotopów znormalizowano do aktywności



Rysunek 5.23 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu wyprodukowanych w reakcjach z izotopami tarczy $^{42}\text{CaCO}_3$ o wzbogaceniu 68 %, aktywowanej 12 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 12$ MeV. Aktywności radioizotopów zostały znormalizowane do aktywności ^{44m}Sc .

^{44m}Sc , dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Aktywności izotopów ^{48}Sc i ^{49}Sc wyznaczono na podstawie przekrojów czynnych z programu EMPIRE. Zastosowanie energii wiązki cząstek alfa $29 \rightarrow 20$ MeV do produkcji ^{44m}Sc dwukrotnie zmniejsza największe zanieczyszczenie radioizotopem ^{43}Sc (Tabela 5.10). Dodatkowo użycie tarczy $^{42}\text{CaCO}_3$ o większym wzbogaceniu wynoszącym 95.9 % spowoduje ok. trzydziestokrotne zmniejszenie tego zanieczyszczenia (Tabela 5.10). Również zmniejszeniu ulegną aktywności produkowanych pozostałych radioizotopów skandu będących zanieczyszczeniami (Tabela 5.10). Radioizotop ^{44g}Sc produkowany jest również w reakcji $^{42}\text{Ca}(\alpha, 2n)^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44g}\text{Sc}$ przez rozpad tytanu (Rys. 5.21). Udział tego zasilania nie został uwzględniony w prezentowanych wynikach, ponieważ jest on stosunkowo niewielki i nie wpływa znacząco na aktywność ^{44g}Sc . Maksymalny przekrój czynny produkcji ^{44}Ti wynosi ok. 72 mb dla energii 29 MeV (Rys. 5.12), a jego czas półzaniku wynosi 59.1 lat.

W eksperymentach dotyczących produkcji radioizotopów ^{44}Sc , podobnie jak w eksperymentach dotyczących produkcji ^{43}Sc , zastosowano tarcze wykonane z naturalnego chlorku potasu. Radioizotop $^{44g,m}\text{Sc}$ produkowany jest w reakcji $^{41}\text{K}(\alpha, n)^{44g,m}\text{Sc}$ (Rys. 5.13). Tarcze aktywowano wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 2$ MeV (grubość ok. 53 mg/cm^2) przez 1 h, prądem wiązki 580 nA. Wyznaczone eksperymentalne wydajności produkcji TTY i SY radioizotopów $^{44g,m}\text{Sc}$ wytworzonych podczas aktywacji grubych tarcz z chlorku potasu przedstawiono w tabeli 5.9. Zastosowanie tarcz o wzbogaceniu 95.4 % pozwoli na zwiększenie wydajności produkcji z 0.21 do $3.0 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ dla ^{44m}Sc oraz z 4.3 do $61 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ dla ^{44g}Sc .

Na podstawie obliczeń przekrojów czynnych programem EMPIRE, maksymalny stosunek przekrojów czynnych produkcji radioizotopów $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ w reakcji

Tabela 5.10 Porównanie względnej aktywności radioizotopów skandu (w chwili zakończenia aktywacji tarczy EOB) wytworzonych podczas naświetlania wzbogaconych tarcz $^{42}\text{CaCO}_3$, dla dwóch badanych energii wiązki cząstek alfa do produkcji ^{44m}Sc [111].

Izotop	29 → 12 MeV 68 %	29 → 20 MeV 68 %	29 → 20 MeV 95.9 %
^{44m}Sc	100	100	100
^{44g}Sc	481±92	466±93	466±93
^{43}Sc	318±46	157±37	12±3
^{46}Sc	0.044±15	0.053±13	0.018±4
^{47}Sc	0.44±20	0.28±8	0.09±3
$^{48}\text{Sc}^*$	0.006	0.0076	0.0054
$^{49}\text{Sc}^*$	0.047	0.049	0.0065

*zanieczyszczenia radioizotopowe wyznaczone przy użyciu przekrojów czynnych z programu EMPIRE

$^{41}\text{K}(\alpha, n)^{44g,m}\text{Sc}$ w porównaniu z produkcją w reakcji $^{42}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{44g,m}\text{Sc}$ jest mniejszy i wynosi odpowiednio 0.7 i 2.2. Dodatkowo zanieczyszczenie radioizotopem ^{43}Sc powstającym na tarczy z chlorku potasu jest duże i stanowi 16 % aktywności ^{44g}Sc , w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Zmniejszenie zanieczyszczenia możliwe jest przez zmianę energii wiązki cząstek alfa, ale spowoduje to również zmniejszenie wydajności produkcji radioizotopu $^{44g,m}\text{Sc}$. Nie jest możliwe zmniejszenie zanieczyszczeń przez zastosowanie większego wzbogacenia tarczy, ponieważ zarówno ^{44}Sc jak i ^{43}Sc powstają na tym samym izotopie potasu (^{41}K).

5.2.7 Dyskusja wyników produkcji generatora *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$

W tabeli 5.11 porównano produkcję generatora *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ trzema drogami: przy użyciu wiązki protonów, deuteronów (wyniki eksperymentalne z prac [91,97,100]) oraz wiązki cząstek alfa (nasze wyniki eksperymentalne [111]). W produkcji dwóch stanów radioizotopu ^{44}Sc zastosowano tarcze wysokowzbogaconego $^{44}\text{CaCO}_3$ (odpowiednio 98 % i 96.9 %) dla wiązki protonów i deuteronów ($^{44}\text{Ca}(p, n)^{44g,m}\text{Sc}$ i $^{44}\text{Ca}(d, 2n)^{44g,m}\text{Sc}$) oraz tarcze $^{42}\text{CaCO}_3$ (95.9 %) i tarcze ^{41}KCl (95.4 %) dla wiązki cząstek alfa ($^{42}\text{Ca}(\alpha, np + pn + d)^{44g,m}\text{Sc}$ i $^{41}\text{K}(\alpha, n)^{44g,m}\text{Sc}$). Wyznaczone eksperymentalne wydajności produkcji TTY stanu podstawowego ^{44g}Sc dla wiązki protonów i deuteronów są dużo większe, niż dla wiązki cząstek alfa. Wynika to z szybszej degradacji (większe wartości Stopping Power) wiązki cząstek alfa w materiale tarczowym, ze względu na większą masę cząstek alfa, w porównaniu z protonami bądź deuteronami. Jednak stosunek wartości wydajności produkcji TTY dwóch stanów tego radioizotopu $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ jest ok. 20 razy większy dla wiązki cząstek alfa o energii 29 MeV, niż dla wiązki protonów (energia 15.6 MeV) i ok. 5 razy większy, niż dla wiązki deuteronów (energia 14.9 MeV). Zwiększenie energii wiązki cząstek alfa do

50 MeV, spowoduje zwiększenie stosunku wydajności produkcji TTY $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ z 10.9 do 12 (na podstawie wyliczeń z eksperymentalnych przekrojów czynnych z bibliotek EXFOR [114] i wartości Stopping Power z programu SRIM). Dla porównania dokonano również obliczeń wydajności produkcji TTY radioizotopów ^{44}Sc na podstawie przekrojów czynnych uzyskanych z programu EMPIRE i wartości Stopping Power z programu SRIM dla wiązek protonów i deuteronów. Wyznaczone wartości są w dobrej zgodności z danymi eksperymentalnymi innych prac (Tabela 5.11). Z przedstawionych wyliczeń wynika, iż produkcja generatora *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ przy użyciu wiązki cząstek alfa może być konkurencyjną metodą dla produkcji tego generatora z użyciem wiązek protonów lub deuteronów zaproponowanych w pracy [100]. Przy dostępie wysokoprądowej wiązki cząstek alfa i rozwiązaniu problemu z odpowiednim odprowadzeniem ciepła z tarczy wykonanej z węglanu wapnia.

Tabela 5.11 Porównanie produkcji generatora *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ przez aktywację wysokowzbożonych tarcz CaCO_3 i KCl wiązką: protonów, deuteronów (wyniki eksperymentalne z prac [91, 97, 100]) i cząstek alfa (nasze wyniki eksperymentalne [111, 115]). TTY m/g – oznacza iloraz wartości TTY ^{44m}Sc i TTY ^{44g}Sc .

Wiązka aktywująca tarcze	p	d	α	α	α
Energia [MeV]	15.6	14.9	20	29	50
Tarcza	^{44}Ca	^{44}Ca	^{41}K	^{42}Ca	^{42}Ca
Wzbogacenie tarczy [%]	98	96.9	95.4	95.9	95.9
TTY ^{44g}Sc [MBq/ μAh]	630 ^a	220	60±9	44±5	54 ^d
TTY ^{44m}Sc [MBq/ μAh]	3.4 ^a	4.9	3.0±0.3	4.8±0.6	9.7 ^d
TTY m/g [%] (exp) ^b	0.54	2.21	5.0±0.5	10.9±1.4	–
TTY m/g [%] (exp EXFOR) ^c	0.55	–	3.8	10.6	12.1
TTY m/g [%] (teoria) ^d	0.5	2.34	5.3	15.2	18.2
A(EOB) [MBq] ^{44m}Sc (czas aktywacji 12 h, prąd 1 μA) ^e	38	55	34	52	–

(a) Dane eksperymentalne przeliczone na tarczę CaCO_3 ;

(b) Dane dla grubych tarcz CaCO_3 ;

(c) Obliczenia z użyciem eksperymentalnych wartości przekrojów czynnych i wartości stopping power z programu SRIM;

(d) Obliczenia z użyciem wartości przekrojów czynnych z programu EMPIRE i wartości stopping power z programu SRIM;

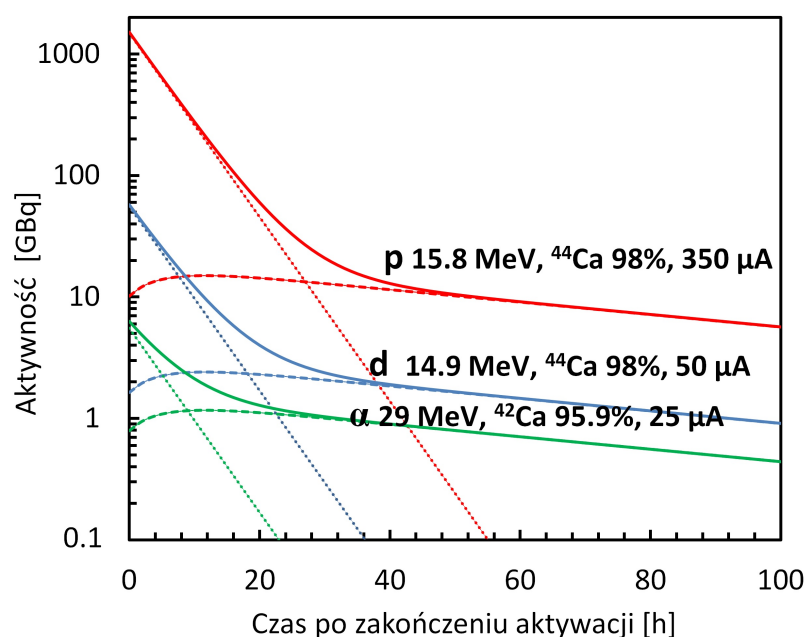
(e) Dane eksperymentalne.

Wydajność produkcji TTY oraz aktywność (EOB) radioizotopu ^{44m}Sc produkowanego na tarczy ^{41}KCl , aktywowanej wiązką cząstek alfa o energii 20 MeV, przez 12 h, prądem wiązki 1 μA , porównywalna jest z produkcją tego izotopu z wykorzystaniem wiązki protonów o energii 15.6 MeV, aktywującej tarczę $^{44}\text{CaCO}_3$ (czas aktywacji 12 h, prąd wiązki 1 μA). Podobną zależnością charakteryzuje się produkcja tego radioizotopu z wykorzystaniem wiązki cząstek alfa (o energii 29 MeV) aktywującej tarczę $^{42}\text{CaCO}_3$ i wiązki deuteronów aktywującej tarczę $^{44}\text{CaCO}_3$ (Tabela 5.11). Stosunkowo duży przekrój czynny na reakcję produkcji radioizotopu ^{44m}Sc (max. $\sigma=490$ mb dla 28 MeV) z użyciem wiązki cząstek alfa jest dzielony przez większą

degradację cząstek alfa w tarczy. Natomiast dla protonów mniejszy przekrój czynny (max. $\sigma=50$ mb dla 14 MeV) jest dzielony przez małą degradację protonów w tarczy. Stąd też produkcja izotopu ^{44m}Sc jest porównywalna dla wiązek cząstek alfa i protonów oraz deuteronów. Stosunek przekroju czynnego $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ dla energii 16 MeV jest większy dla aktywacji izotopu ^{44}Ca wiązką deuteronów (0.33) niż dla aktywacji tego samego izotopu wiązką protonów (0.20) [100]. Związane jest to z przekazem momentu pędu do jądra złożonego, który wzrasta wraz ze wzrostem masy pocisku bombardującego tarczę.

Aktywując tarcze wysokowzbogaconego $^{42}\text{CaCO}_3$ wiązką cząstek alfa o energii 29 MeV, prądem wiązki $25\ \mu\text{A}$ przez 12 h, można osiągnąć po 24 h czasie chłodzenia radioizotop ^{44m}Sc o aktywności 1 GBq (w równowadze w generatorze $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$). Radioizotop ^{44m}Sc o podobnej aktywności, ale po czasie chłodzenia równym 48 h można wyprodukować aktywując wysokowzbogaconą tarczę $^{44}\text{CaCO}_3$ wiązką protonów o energii 15.6 MeV przez 12 h, prądem wiązki $50\ \mu\text{A}$. Zakładając rozwiązanie problemu z odprowadzaniem ciepła z tarczy podczas aktywacji przy dużych prądach wiązki. Ponieważ cyklotrony przyspieszające wiązki cząstek alfa dysponują mniejszymi prądami, w porównaniu z wiązkami protonów, produkcja generatora radioizotopowego $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ z zastosowaniem wiązek protonów jest bardziej opłacalna. Przykładem może być Cyklotron 30XP firmy IBA. Cyklotron ten przyspiesza wiązkę protonów w zakresie energii 15–30 MeV o prądzie do $400\ \mu\text{A}$, wiązkę deuteronów w zakresie energii 9–15 MeV o prądzie do $50\ \mu\text{A}$ oraz wiązkę cząstek alfa w zakresie energii 29–30 MeV o prądzie $25\ \mu\text{A}$.

Na rys. 5.24 przedstawiono porównanie spadku aktywności radioizotopu ^{44g}Sc w generatorze $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$, produkowanego na wysokowzbogaconych tarczach wykonanych z węglanu wapnia, aktywowanych wiązkami z cyklotronu 30XP. Spadek aktywności ^{44g}Sc po 12 godzinnej aktywacji tarczy w funkcji czasu po jej zakończeniu dla wiązki protonów, bombardującej tarczę $^{44}\text{CaCO}_3$ o wzbogaceniu 98 %, został zaznaczony kolorem czerwonym. Spadek aktywności tego izotopu produkowanego przy użyciu wiązki deuteronów kolorem niebieskim, natomiast dla wiązki cząstek alfa aktywującej tarczę $^{42}\text{CaCO}_3$ o wzbogaceniu 95.9 % kolorem zielonym. Liniami ciągłym zaznaczono spadek aktywności ^{44g}Sc wraz z zasilaniem przez rozpad radioizotopu ^{44m}Sc . Liniami kropkowanymi spadek aktywności ^{44g}Sc bez zasilania, natomiast liniami kreskowanymi zasilanie ^{44g}Sc przez jego stan metastabilny ^{44m}Sc . Z obliczeń wynika jednoznacznie, że produkcja generatora $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ przy użyciu wiązki protonów o prądzie $350\ \mu\text{A}$ (który nie jest maksymalnym prądem jaki można uzyskać z tego cyklotronu) jest ponad 30 krotnie wyższa niż dla produkcji tego generatora z użyciem wiązki cząstek alfa o maksymalnym prądzie $25\ \mu\text{A}$ (dla czasu chłodzenia wynoszącego 24 h) [116].

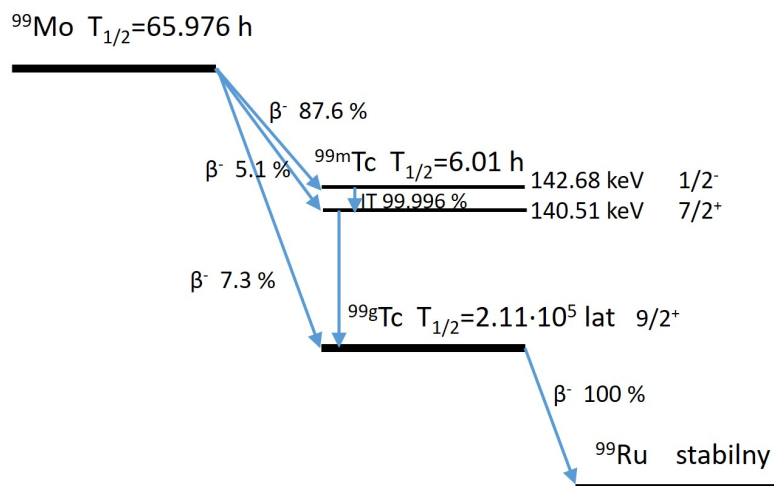


Rysunek 5.24 Porównanie spadku aktywności produkowanego radioizotopu ^{44g}Sc w generatorze $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ przy użyciu wiązek z cyklotronu C30XP IBA. Linia ciągła – spadek aktywności ^{44g}Sc wraz z zasilaniem przez rozpad ^{44m}Sc . Linia kropkowana – spadek aktywności ^{44g}Sc bez zasilania. Linia kreskowana – wzrost aktywności ^{44g}Sc przez rozpad stanu metastabilnego ^{44m}Sc .

Radioizotopy ^{43}Sc , $^{44m,g}\text{Sc}$, ^{47}Sc mogą być również produkowane w reakcjach jądrowych na izotopach Ca w tarczach wapniowych aktywowanych wiązką protonów lub deuterionów. Takie badania prowadzone są także w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów UW i są kontynuacją badań produkcji tych radionuklidów do zastosowań w medycynie nuklearnej w granie PET-SKAND. W badaniach dotyczących produkcji tych izotopów z użyciem wiązek protonów i deuterionów również biorę czynny udział, ale wyniki tych prac nie zostały przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej. Wyniki produkcji radioizotopów ^{43}Sc i ^{44}Sc oraz ^{47}Sc przy użyciu wiązek protonów i deuterionów aktywujących tarcze wykonane z węglanu wapnia zostały opublikowane w raporcie rocznym ŚLCJ [116] i [117] oraz w pracy [118], a także będą przedstawione w pracy [119] oraz rozprawie doktorskiej [104].

5.3 Charakterystyka metastabilnego radioizotopu technetu ^{99m}Tc

Obecnie ^{99m}Tc jest najczęściej używanym radioizotopem w medycynie nuklearnej. W skali świata wykonuje się około 30 milionów diagnostycznych procedur medycznych rocznie przy pomocy tego radioizotopu, co stanowi ponad 80 % wszystkich badań w tej dziedzinie [38]. Izotop ^{99m}Tc charakteryzuje się czasem półżycia wynoszącym $T_{1/2} = 6.01 \text{ h}$ i powstaje po rozpadzie długożyciowego jądra macierzystego ^{99}Mo o czasie półżycia $T_{1/2} = 65.976 \text{ h}$. Stosunkowo długi czas półżycia ^{99m}Tc , emisja promieniowania gamma o energii 140.51 keV, jak również emisja promieniowania β^- powodują, że ^{99m}Tc stał się tak atrakcyjnym radioizotopem w medycynie nuklearnej. Znakomite własności jądrowe ^{99m}Tc umożliwiają otrzymywanie obrazów medycznych o wysokiej jakości, przy jednoczesnym podaniu pacjentowi niskiej dawki promieniowania podczas badania. Własności chemiczne ^{99m}Tc sprawiają, że jest on uniwersalnym radioizotopem, który można łączyć z różnymi substancjami chemicznymi w celu transportu do odpowiednich narządów i komórek w organizmie. Radioizotop ^{99}Mo rozpada się w 87.6 % przez emisję promieniowania β^- do ^{99m}Tc , natomiast w 12.4 % do stanu podstawowego ^{99g}Tc , który z kolei rozpada się do stabilnego izotopu ^{99}Ru w 100 % przez rozpad β^- . Metastabilny izotop ^{99m}Tc także rozpada się do swojego stanu podstawowego (^{99g}Tc) o bardzo długim czasie półżycia wynoszącym $2.11 \cdot 10^5 \text{ lat}$ (Rys. 5.25). Najczęściej ^{99m}Tc stosowany jest w procedurach opartych na obrazowaniu przepływu krwi do mięśnia sercowego i mapowaniu rozprzestrzeniania się raka kości. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat medyczne zastosowanie ^{99m}Tc stale wzrasta, średnio 3-5 % rocznie. Istnieje kilka metod jego produkcji, jednak najczęściej stosowana do tej pory jest produkcja w reaktorze jądrowym poprzez rozszczepienie jąder ^{235}U (metoda ta została opisana w podrozdziale 3.1.1 niniejszej rozprawy doktorskiej). W wyniku rozszczepienia ^{235}U powstaje między innymi izotop molibdenu ^{99}Mo , który jest jądrem macierzystym dla radioizotopu ^{99m}Tc . Radioizotopy te tworzą zatem generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, z którego odsączany jest ^{99m}Tc , wykorzystywany do procedur medycznych [14, 120, 121].



Rysunek 5.25 Schemat rozpadu ^{99}Mo i ^{99m}Tc [37].

Aktualnie sześć reaktorów badawczych wytwarza większość światowej produkcji ^{99}Mo , wykorzystując wysokowzbogacony ^{235}U . Oprócz produkcji ^{99}Mo w reaktorze powstają inne izotopy medyczne, a także izotopy przeznaczone do celów badawczych w fizyce jądrowej oraz w zaawansowanej technologii. W tabeli 5.12 zostały przedstawione najważniejsze informacje o reaktorach produkujących ^{99}Mo oraz o jego światowej produkcji. Niestety wszystkie z nich przekroczyły już 40 lat swojej działalności [8], a reaktor NRU w Kanadzie, produkujący najwięcej ^{99}Mo w skali świata, miał zakończyć swoją działalność w 2016 roku [122]. Jednak Rząd Kanadyjski niedawno ogłosił, że postanawia przedłużyć jego działalność do 31 marca 2018 roku [9].

Tabela 5.12 Światowa produkcja ^{99}Mo w reaktorach jądrowych [8, 123].

Nazwa	Kraj	Miejsce	Moc [MW]	Wiek reaktora [lata]	Produkcja w skali świata [%]*
NRU	Kanada	Chalk River	135	59	40
HFR	Holandia	Petten	45	55	30
BR-2	Belgia	Mol	100	55	10-15
Safari-1	Płd. Afryka	Pelindaba	20	51	10-15
OSIRIS	Francja	Saclay	70	50	5-8
MARIA	Polska	Świerk	30	42	10 (18)**

* Dane z 2010 roku (z wyjątkiem reaktora MARIA)

** Produkcja została zwiększona na prośbę IAEA do 18 % przez zmniejszenie mocy reaktora [123]

Oprócz głównych producentów ^{99}Mo wykorzystujących wysokowzbogacony uran, National Atomic Energy Commission (CNEA) w Argentynie produkuje od 2002 roku ^{99}Mo przy użyciu niskowzbogaconego uranu, jednak produkcja ta stanowi tylko 1.5 % światowego zapotrzebowania. Indonezja wytwarza ^{99}Mo jedynie na własny użytek [8]. Wielkości procentowego udziału światowej produkcji ^{99}Mo przedstawione w tabeli 5.12 dla wszystkich reaktorów z wyjątkiem reaktora MARIA, znajdującego się w Świerku pochodzą z 2010 roku [8]. Reaktor MARIA dołączył do grupy reaktorów produkujących ^{99}Mo w 2010 roku i początkowo szacowano udział produkcji ^{99}Mo z tego reaktora na ok. 10 % w skali świata [124, 125].

Obecnie od kilku lat istnieje kryzys w dostarczaniu ^{99}Mo , wynikający z częstych awarii reaktorów jądrowych oraz ich starzeniem się. Wiosną 2009 roku ze względu na awarię związaną z wyciekami ciężkiej wody został zamknięty na ponad rok reaktor Chalk River w Kanadzie, mający największy udział w światowej produkcji radioizotopów medycznych. Skutkiem zamknięcia reaktora były poważne zakłócenia w dostarczaniu izotopów wykorzystywanych w procedurach medycznych (zwłaszcza ^{99m}Tc). Wówczas wiele uwagi poświęcono na poszukiwanie alternatywnych metod produkcji ^{99m}Tc , ponieważ zdano sobie sprawę, że w przyszłości mogą wystąpić podobne awarie reaktorów i niedobory radioizotopów medycznych. Obecnie na prośbę Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej zwiększono produkcję ^{99}Mo do 18 %, w skali świata, w reaktorze MARIA [123].

Istnieje kilka alternatywnych metod produkcji ^{99m}Tc . Jedną z najbardziej obiecujących jest metoda cyklotronowa, której realność wykazano już we wczesnych latach siedemdziesiątych [126]. Badania te zostały wówczas zaniechane ze względu na niskie koszty reaktorowej metody i wygodę stosowania generatorów $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Do realnego wykorzystania cyklotronowej metody produkcji ^{99m}Tc powrócono, gdy sytuacja zmieniła się diametralnie, po awarii reaktora w Clark River w 2009 roku. Wówczas przeprowadzono szeroko zakrojone badania teoretyczne i doświadczalne wyznaczenia przekroju czynnego, wydajności produkcji, zanieczyszczeń radioizotopowych oraz innych aspektów związanych z produkcją cyklotronową ^{99m}Tc [39, 40, 127–135]. Potencjalne metody otrzymywania ^{99m}Tc w akceleratorach zostały szczegółowo opisane w publikacji wydanej przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu w 2010 roku [136], w której zaznaczono, że produkcja cyklotronowa jest rekomendowanym krótkoterminowym rozwiązaniem. Metoda ta może stać się również rozwiązaniem długoterminowym dla produkcji ^{99m}Tc lokalnie, czyli dla regionalnych placówek medycznych, gdyż może zastąpić generatory $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. W 2012 roku Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej (IAEA) uruchomiła projekt, w którym państwa członkowskie miały skupiać się na bezpośredniej produkcji ^{99m}Tc , metodą protonowej aktywacji tarcz wysokowzbogaconego ^{100}Mo [137]. Również inne akceleratorowe technologie są nadal poszukiwane. W projekcie tym udział bierze również Polska. Badania produkcji ^{99m}Tc prowadzone są w Polsce we współpracy kilku ośrodków w ramach grantu NCBiR, *”Alternatywne metody produkcji technetu-99m”* pod akronimem ALTECH. Wyniki zaprezentowane w tej pracy dotyczące produkcji ^{99m}Tc zostały uzyskane w ramach tych badań.

Wykorzystując rozszczepienie wysokowzbogaconego ^{235}U można uzyskać bardzo duże ilości produkowanego ^{99}Mo . Jednak obecne koszty budowy nowych reaktorów jądrowych do produkcji izotopów wykorzystywanych w medycynie są bardzo wysokie i nieopłacalne. Na koszty te wpływają również koszty odzysku ^{235}U podczas produkcji, a także koszty związane z odpadami promieniotwórczymi [122, 138, 139]. Cena budowy reaktorów drastycznie wzrosła przy przejściu z zastosowania wysokowzbogaconego uranu (HEU) do niskowzbogaconego (LEU) [122].

Obecnie na świecie zainstalowanych jest ok. 950 małych cyklotronów medycznych, które produkowane są przez kilka wiodących firm (ACSI, GE, IBA, Siemens, Sumitomo, Best, itd.). Około 550 z nich dysponuje energią wiązki protonów rzędu 16 MeV i wystarczają do produkcji znaczących ilości ^{99m}Tc , którego ilość prawdopodobnie zaspokoi obecnie istniejący kryzys reaktorowy [121].

Więcej informacji na temat produkcji ^{99}Mo i obecnego stanu jego światowych dostaw, jak również powodów zakłóceń zostały przedstawione i szczegółowo omówione na 54th IAEA General Conference w Wiedniu w 2010 roku, po której został opublikowany specjalny raport [8].

Oprócz omówionej wcześniej metody reaktorowej oraz alternatywnej metody cyklotronowej produkcji ^{99m}Tc istnieją również inne, które są rozważane jako alternatywne, mogące złagodzić niedobory ^{99m}Tc . Wyróżnić tu należy aktywację neutronami wysokowzbogaconego ^{98}Mo [140, 141] lub zastosowanie reaktorów energetycznych (power reactors) [142]. Kolejne to metody z użyciem akceleratorów do produkcji zarówno ^{99}Mo jak i ^{99m}Tc . W Kanadzie rozwijana jest produkcja ^{99m}Tc w reakcji $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ przy użyciu liniowego akceleratora elektronów o dużej mocy i energii 35 MeV [143, 144]. Kolejną metodą jest fotofuzja ^{238}U [145, 146]. Inną ciekawą

metodą jest ADS (Accelerator-Driven Subcritical Assembly), w której strumień neutronów w reaktorze podkrytycznym jest proporcjonalny do natężenia wiązki protonowej pochodzącej ze spalacji protonów w ciężkich tarczach (np. W, Pb)). Nie wszystkie metody są konkurencyjne, gdyż uzyskane aktywności produktów są zbyt niskie, a koszty zbyt wysokie, aby można było je stosować w rutynowej produkcji ^{99m}Tc . Różne metody produkcji ^{99}Mo i ^{99m}Tc zostały przedstawione w tabeli 5.13 [121,140].

Tabela 5.13 Metody produkcji ^{99}Mo i ^{99m}Tc [140].

Metoda produkcji	Tarcza	Produkt	Reakcja	Komentarz
Reaktorowa				
Rozszczepienie HEU	^{235}U	^{99}Mo	(n,f)	Obecna technologia handlowa
Rozszczepienie LEU	^{235}U	^{99}Mo	(n,f)	Przejście do rutynowej produkcji
^{98}Mo	^{98}Mo	^{99}Mo	(n, γ)	Niska aktywność produktu
Użycie reaktora energetycznego	^{98}Mo	^{99}Mo	(n, γ)	Niska aktywność produktu [142]
Technologia oparta na jednorodnej wodzie reaktora (Aqueous homogeneous reactor-based technology)	^{235}U	^{99}Mo	(n,f)	W trakcie rozwoju jako alternatywa [147]
Akceleratorowa				
Foto-fuzja	^{238}U	^{99}Mo	(γ ,xn)	W trakcie rozwoju jako alternatywa [145,146]
Foto-transmutacja ^{100}Mo	^{99}Mo	^{99}Mo	(γ ,n)	[143,144,148]
Produkcja wywołana protonami	^{100}Mo	^{99}Mo	(p,pn+d)	Niska aktywność produktu
Bezpośrednia produkcja ^{99m}Tc	^{100}Mo	^{99m}Tc	(p,2n)	Najbardziej obiecująca metoda
Produkcja wywołana protonami	^{98}Mo	^{99m}Tc	(p, γ)	Niska aktywność produktu
Produkcja wywołana deutronami	^{98}Mo	^{99m}Tc	(d,n)	Niska aktywność produktu
SHINE*	LEU	^{99}Mo		[149]
ADS**	LEU	^{99}Mo		[150]

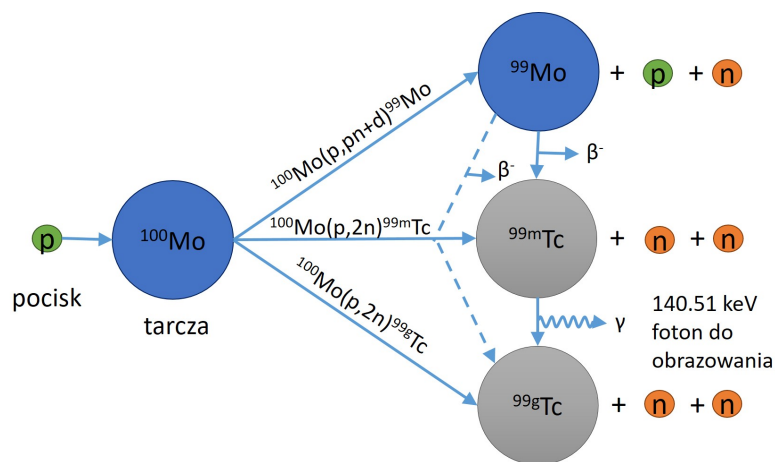
*Subcritical Hybrid Intense Neutron Emitter

**Accelerator-Driven Subcritical Assembly

Cyklotronowa produkcja technetu ^{99m}Tc

Cyklotronowa metoda produkcji ^{99m}Tc polega na aktywacji tarcz wykonanych z wysokowzbogaconego ^{100}Mo wiązką protonów o energii z zakresu od 8 MeV (próg

reakcji) do ok. 35 MeV. Po utworzeniu jądra złożonego ^{101}Tc i emisji kolejno w kaskadach protonu i neutronu bądź tylko deuteronu powstaje ^{99}Mo . Produkcja ^{99}Tc (stanu izomerycznego ^{99m}Tc oraz stanu podstawowego ^{99g}Tc) zachodzi dwoma drogami. Pierwsza z nich to produkcja bezpośrednia w reakcji $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99}\text{Tc}$, następująca po emisji dwóch neutronów z jądra złożonego ^{101}Tc . Drugą drogą jest tzw. produkcja pośrednia, poprzez rozpad powstałego ^{99}Mo w reakcji $^{100}\text{Mo}(p, pn + d)^{99}\text{Mo}$. Dodatkowo izotop ^{99m}Tc rozpadając się z czasem półżycia 6.01 h zasila stan podstawowy ^{99g}Tc emitując kwanty γ o energii 140.51 keV, które wykorzystywane są w medycynie do obrazowania. Schemat produkcji izotopu ^{99}Tc (stanu metastabilnego i podstawowego) oraz ^{99}Mo został przedstawiony na rys. 5.26 [130]. Przy wyższych energiach protonów poza kanałem $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$ otwierają się nowe kanały reakcji (p,xn), które są źródłem dodatkowych uciążliwych zanieczyszczeń radioizotopami technetu.



Rysunek 5.26 Schemat produkcji bezpośredniej i pośredniej ^{99m}Tc oraz ^{99g}Tc i ^{99}Mo , powstających podczas aktywacji tarczy wysokowzbogaconego ^{100}Mo wiązką protonów [130].

5.3.1 Aktywacja tarcz molibdenowych

Eksperymenty produkcji metastabilnego radioizotopu ^{99m}Tc przeprowadzono przy użyciu wiązki protonów z dwóch cyklotronów warszawskich: cyklotronu PETtrace (w ŚLCJ UW) oraz cyklotronu C30 (w NCBJ). W eksperymencie zostały naświetlone tarcze wykonane z naturalnego oraz wysokowzbogaconego molibdenu o grubościach odpowiadających badanym zakresom energetycznym. Tarcze wykonane z molibdenu aktywowano wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV (prąd wiązki do $1 \mu\text{A}$) z cyklotronu PETtrace oraz wiązką protonów o wyższych energiach: $18.6 \rightarrow 8$ MeV, $19.8 \rightarrow 11$ MeV, $24.3 \rightarrow 8$ MeV, $25 \rightarrow 8$ MeV oraz $26 \rightarrow 8$ MeV (prąd wiązki do 22 nA) z cyklotronu C30. Monitorowanie prądu wiązki możliwe było przez zastosowanie cienkich folii miedzianych oraz niklowych, a także przy pomocy komory jonizacyjnej i puszki Faraday'a (FC–Faraday Cup). Tarcze aktywowane były w dwóch seriach. Krótkich naświetlaniach trwających ok. 3–15 min, w celu wyznaczenia krótkożyjących zanieczyszczeń radioizotopowych oraz w długich naświetlaniach trwających 6 h, aby zbadać zanieczyszczenia radioizotopowe charakteryzujące się długimi czasami półżycia.

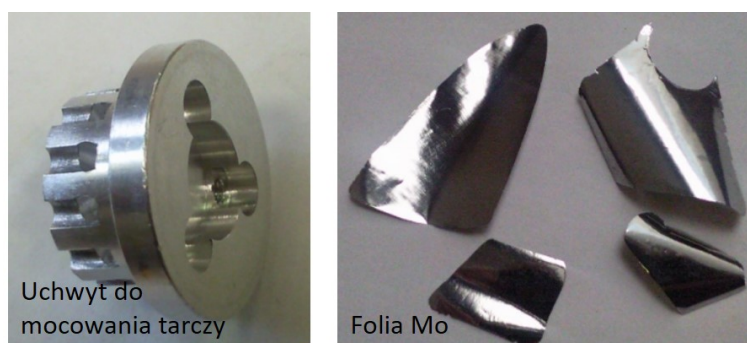
5.3.2 Tarcze molibdenowe

Tarcze do produkcji ^{99m}Tc wykonane były z naturalnego molibdenu ^{nat}Mo oraz wysokowzbogaconego ^{100}Mo , o dwóch wzbogaceniach: 99.05 % i 99.815 % (zakupionego w firmie ISOFLEX USA). W tabeli 5.14 został przedstawiony skład izotopowy tarcz stosowanych w przeprowadzonych eksperymentach.

Tabela 5.14 Skład procentowy izotopów molibdenu w tarczach wykonanych z ^{nat}Mo i ^{100}Mo [151].

	^{100}Mo (%)	^{98}Mo (%)	^{97}Mo (%)	^{96}Mo (%)	^{95}Mo (%)	^{94}Mo (%)	^{92}Mo (%)
^{nat}Mo	9.63	24.13	9.55	16.68	15.92	9.25	14.84
^{100}Mo	99.05	0.54	0.07	0.11	0.10	0.05	0.08
^{100}Mo	99.815	0.17	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003

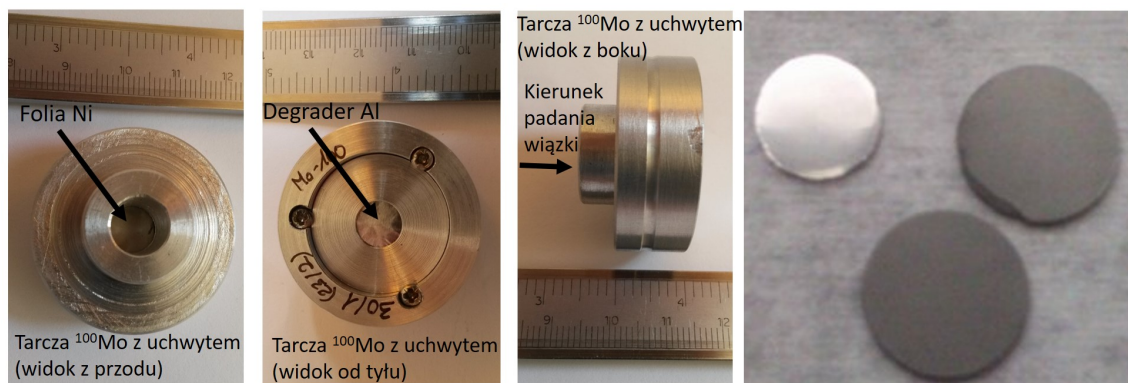
Jedyną dostępną na rynku formą wzbogaconego molibdenu jest proszek, dlatego produkcja grubych tarcz do badań wymagała opracowania specjalnej metody technologicznej ich wytwarzania. Tarcze o grubościach nie przekraczających $200\text{ }\mu\text{m}$ przygotowywane były przez zimne walcowanie przetopionego proszku molibdenowego, który poddawany był okresowemu wygrzewaniu w próżni w czasie całego procesu walcowania. Metoda ta nie pozwalała na produkcję grubych tarcz molibdenowych powyżej $200\text{ }\mu\text{m}$, ze względu na powstające pęknięcia podczas walcowania. Do produkcji grubych tarcz w postaci folii, opracowana została procedura wstępnej redukcji grubości przez gnienie materiału w wysokiej temperaturze w atmosferze argonu. Opracowane metody produkcji tarcz z proszku Mo zostały szczegółowo opisane w pracy Stolarz i in. [152]. Drugim rodzajem tarcz molibdenowych były tarcze mające postać pastylek wyprodukowanych bezpośrednio z proszku. Preparatyka pastylek polegała na prasowaniu, pod odpowiednim ciśnieniem, materiału proszkowego w matrycy, za pomocą prasy hydraulicznej [152–154].



Rysunek 5.27 Uchwyt tarcz do naświetlań w cyklotronie PETtrace (lewy) oraz folie ^{nat}Mo (prawy) [113, 154].

Tarcze do aktywacji wiązką protonów montowano w specjalnie zaprojektowanych uchwytach, różnych dla każdego z cyklotronów. Aktywowane tarcze miały postać

tarcz „stackowych”. Składały się z cienkich folii monitorujących prąd wiązki protonów (folia Cu $11\ \mu\text{m}$, folia Ni $8.5\ \mu\text{m}$) oraz tarczy Mo o grubości odpowiadającej badanemu zakresowi energetycznemu, w którym produkowany był $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($374\text{--}986\ \text{mg}/\text{cm}^2$). Dodatkowo w celu zmniejszenia energii stosowano degradery aluminiowe. Wygląd uchwytu do mocowania tarcz molibdenowych w cyklotronie PETtrace oraz cyklotronie C30 wraz z zamocowaną tarczą „stackową” został przedstawiony na rys. 5.27 i rys 5.28.



Rysunek 5.28 Tarcza przygotowana do naświetlań w cyklotronie C30 oraz pastylki ^{100}Mo [154].

5.3.3 Wyniki aktywacji tarcz molibdenowych

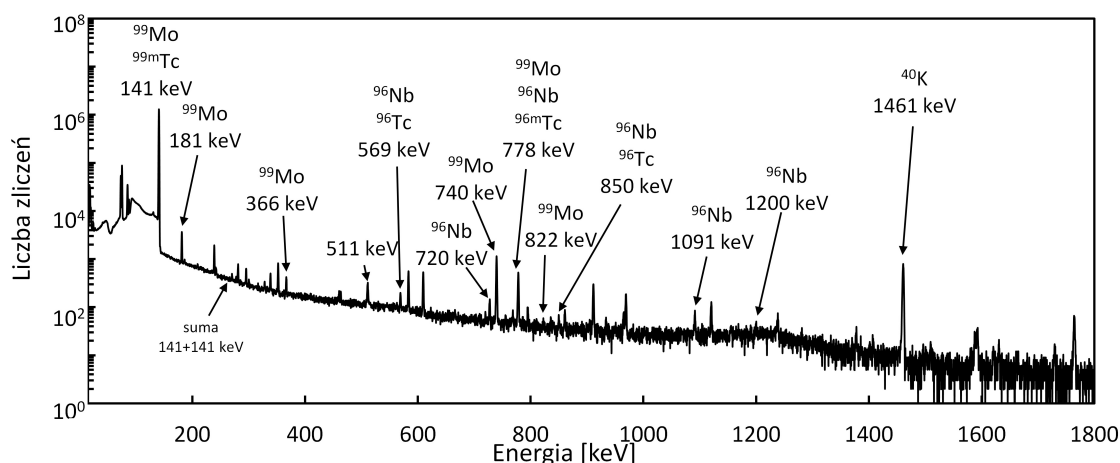
Głównym celem badań związanych z wytwarzaniem radioizotopu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ było zbadanie zanieczyszczeń radioizotopowych produkowanych podczas aktywacji wysokowzbogaconych tarcz ^{100}Mo . Do tej pory zostało opublikowanych wiele prac dotyczących produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$, w których zalecane są różne energie wiązki protonów do aktywacji tarcz molibdenowych. W pracach Celler i in. [129], Gagnon i in. [130] oraz Schaffer i in. [121] została zaproponowana energia wiązki protonów do produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nie przekraczająca 18 MeV. Odmiennego zdania są Qaim i in. [40], którzy proponują energię nie przekraczającą 22 MeV. Jeszcze inne stanowisko przedstawili Lebeda i in. [128], którzy akceptują energię do 24 MeV. Wyznaczenie optymalnej energii wiązki protonów do produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jest niezbędne, aby izotop ten mógł być stosowany w medycynie nuklearnej. Związane jest to z tworzeniem się zanieczyszczeń radioizotopami technetu, które nie mogą zostać usunięte z naświetlonej tarczy ^{100}Mo podczas chemicznego wydzielania. W konsekwencji wpływa to na otrzymaną przez pacjenta dodatkową dawkę obciążającą podczas badań medycznych. Dla wyższych energii wiązki protonów wzrasta wydajność produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nawet dwukrotnie, w porównaniu z produkcją przy użyciu wiązek dostępnych z cyklotronów medycznych o energiach 16–19 MeV), ale otwiera się szereg nowych kanałów reakcji tworzących zanieczyszczenia.

Aby odpowiedzieć na pytanie, która energia wiązki protonów jest korzystniejsza do produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$, w przeprowadzonych eksperymentach zostały naświetlone tarcze wykonane z wysokowzbogaconego ^{100}Mo (99.05 % oraz 99.815 %) wiązką protonów

o energii $16 \rightarrow 8$ MeV oraz $26 \rightarrow 8$ MeV. Tarcze po naświetleniu przebadano pod względem zanieczyszczeń radioizotopowych. Po zakończeniu aktywacji tarcze pozostawały w cyklotronie w celu wygaśnięcia krótkożyciowych radioizotopów, a następnie zbierano widma promieniowania gamma emitowanego z naświetlonych tarcz. Pierwsze pomiary były krótkie i wykonywane w krótkich odstępach czasu (w seriach od kilkunastu do kilkudziesięciu minut przez kilka godzin), aby zidentyfikować zanieczyszczenia radioizotopowe charakteryzujące się krótkimi czasami półżycia. Kolejne dłuższe pomiary wykonywano (do 48 h) co kilka dni w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu aktywacji tarczy.

Dodatkowo zostało naświetlonych kilka tarcz wykonanych z naturalnego ^{nat}Mo oraz wysokowzbogaconego ^{100}Mo wiązką protonów o energii: 18.6 MeV, 19.8 MeV, 24.3 MeV, 25 MeV w celu wyznaczenia wydajności produkcji (TTY i SY) radioizotopu ^{99m}Tc oraz ^{99}Mo .

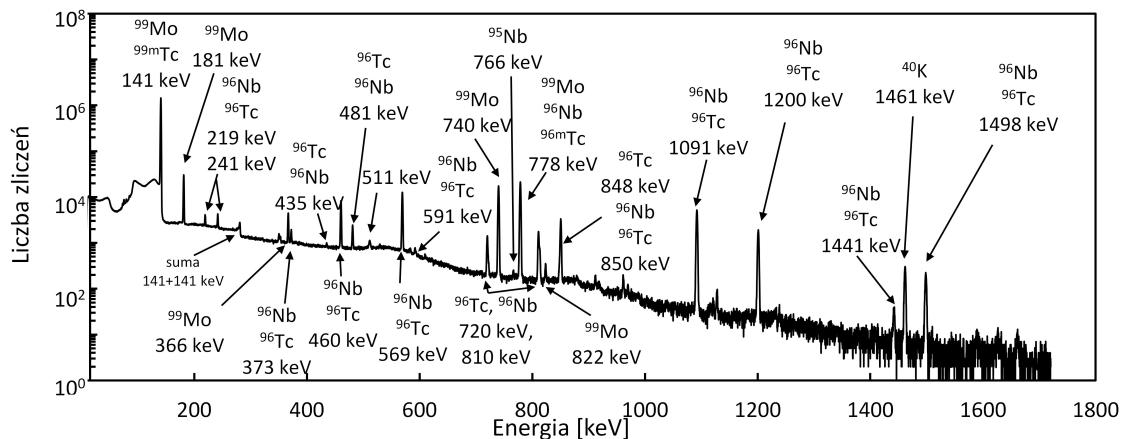
Na rys. 5.29 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania gamma wysokowzbogaconej tarczy ^{100}Mo (99.815 %) o grubości 374 mg/cm^2 , aktywowanej 6 h, wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV i prądem wiązki 22 nA. Widmo promieniowania gamma zebrano 16 h po zakończeniu aktywacji tarczy. Wówczas tarcza oraz okienko detektora znajdowały się w domku ołowianym. Odległość pomiędzy próbką, a okienkiem detektora HPGe wynosiła 30 cm. Czas zbierania widma wynosił 1.7 h.



Rysunek 5.29 Widmo promieniowania gamma wysokowzbogaconej tarczy ^{100}Mo (99.815 %) aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV, prądem wiązki 22 nA. Czas zbierania widma 1.7 h. Odległość między próbką, a okienkiem detektora wynosiła 30 cm.

Natomiast na rys. 5.30 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania gamma wysokowzbogaconej tarczy molibdenowej ^{100}Mo (99.815 %) o grubości 986 mg/cm^2 , aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV, prądem wiązki 3 nA. Widmo promieniowania gamma zebrano 18 h po zakończeniu aktywacji tarczy. Wówczas tarcza jak i okienko detektora znajdowały się w domku ołowianym. Odległość pomiędzy próbką, a okienkiem detektora HPGe wynosiła 30 cm. Czas zbierania widma wynosił 1.3 h.

Metastabilny radioizotop ^{99m}Tc produkowany jest bezpośrednio w reakcji $(p,2n)$ na izotopie ^{100}Mo , ale również jego produkcja zachodzi pośrednio przez rozpad β^-



Rysunek 5.30 Widmo promieniowania gamma wysokowzbogaconej tarczy ^{100}Mo (99.815 %) aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV, prądem wiązki 3 nA. Czas zbierania widma 1.3 h. Odległość między próbką, a okienkiem detektora wynosiła 30 cm.

izotopu ^{99}Mo , wytwarzanego w reakcji (p,pn+d) (Rys. 5.26). Izotop ^{99m}Tc emituje jedną dobrze widoczną linię energetyczną gamma o energii 140.51 keV z intensywnością 89 %. Linię energetyczną gamma o takiej samej energii, ale intensywności 4.52 % emituje także ^{99}Mo , dlatego wyznaczenie aktywności radioizotopu ^{99m}Tc na podstawie zebranych widm promieniowania gamma jest skomplikowane. Intensywność linii energetycznej gamma o energii 140.51 keV ($I_{cal.}^{140}$) jest zatem kombinacją intensywności linii pochodzących od ^{99m}Tc oraz ^{99}Mo i wynosi 90.38 %, co przedstawia wzór (5.8).

$$I_{cal.}^{140} = f \left(\frac{\lambda_{99mTc}}{\lambda_{99mTc} - \lambda_{99Mo}} \right) (I_{99mTc}^{140}) + (I_{99Mo}^{140}) = 90.38\%, \quad (5.8)$$

gdzie:

f – intensywność gałęzi rozpadu radioizotopu ^{99}Mo do ^{99m}Tc , równa 87.6 %,

λ_{99mTc} , λ_{99Mo} – stałe półzaniku radioizotopu ^{99m}Tc i ^{99}Mo ,

I_{99mTc}^{140} , I_{99Mo}^{140} – intensywności linii energetycznych gamma radioizotopu ^{99m}Tc i ^{99}Mo .

Liczba zliczeń w linii energetycznej 140.51 keV ($C_{cal.}^{140}$) jest sumą liczby zliczeń pochodzącą od radioizotopu ^{99m}Tc (C_{99mTc}^{140}), który produkowany jest bezpośrednio i pośrednio oraz ^{99}Mo (C_{99Mo}^{140}), co przedstawia równanie (5.9).

$$C_{cal.}^{140} = C_{99mTc}^{140} + C_{99Mo}^{140}. \quad (5.9)$$

Aby wyznaczyć liczbę zliczeń w linii energetycznej 140.51 keV pochodzącej od radioizotopu ^{99m}Tc , należy od całkowitej liczby zliczeń odjąć liczbę zliczeń pochodzącą z rozpadu ^{99}Mo . Określenie liczby zliczeń w linii energetycznej 140.51 keV, pochodzącej od ^{99}Mo (C_{99Mo}^{140}), możliwe jest przez obliczenie jego aktywności w chwili zakończenia aktywacji (EOB) tarczy (A_{99Mo}^{EOB}), na podstawie dwóch innych linii promieniowania gamma emitowanych przez ten izotop: 181.07 keV i 739.5 keV. Wówczas liczba zliczeń C_{99Mo}^{140} wynosi:

$$C_{99Mo}^{140} = \frac{A(EOB)_{99Mo} e^{-\lambda_{99Mo} t} (1 - e^{-\lambda_{99Mo} t_R}) \varepsilon_{140} I_{99Mo}^{140} t_L}{\lambda_{99Mo} t_R}, \quad (5.10)$$

gdzie:

t – czas jaki upłynął pomiędzy chwilą zakończenia aktywacji tarczy, a rozpoczęciem zbierania widma promieniowania gamma,

t_L – czas zbierania widma (żywy),

t_R – czas zbierania widma (rzeczywisty),

ε_{140} – wydajność detektora dla energii 140.51 keV.

Całkowita aktywność ^{99m}Tc w chwili rozpoczęcia zbierania widma promieniowania gamma $[A(t)_{99mTc}]_{cal.}$, opisana wzorem (5.11), jest sumą aktywności ^{99m}Tc pochodzącego z rozpadu ^{99}Mo w produkcji pośredniej ($[A(t)_{99mTc}]_{pośr.}$) i bezpośredniej w reakcji (p,2n) ($[A(t)_{99mTc}]_{bezpośr.}$), co przedstawia wzór (5.12) [38].

$$[A(t)_{99mTc}]_{cal.} = \frac{(C_{cal.}^{140} - C_{99Mo}^{140}) \lambda_{99mTc} t_R}{(1 - e^{-\lambda_{99mTc} t_R}) \varepsilon_{140} I_{99mTc}^{140} t_L}, \quad (5.11)$$

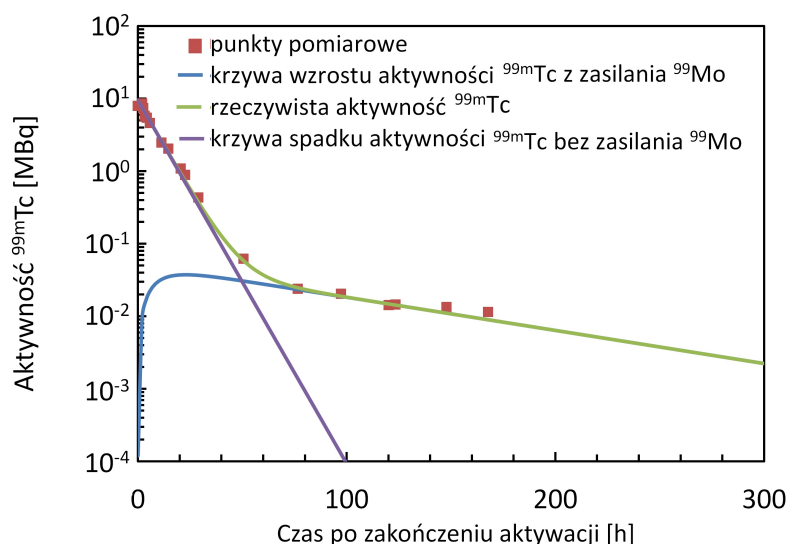
$$[A(t)_{99mTc}]_{cal.} = [A(t)_{99mTc}]_{pośr.} + [A(t)_{99mTc}]_{bezpośr.} \quad (5.12)$$

Aktywność radioizotopu ^{99}Mo w chwili zakończenia aktywacji tarczy wyznaczano ze wzoru (4.6), natomiast aktywność ^{99m}Tc w chwili rozpoczęcia zbierania widma promieniowania gamma, który powstał z rozpadu ^{99}Mo ($[A(t)_{99mTc}]_{pośr.}$) ze wzoru (4.8). Aktywność ^{99m}Tc wytwarzanego w produkcji pośredniej w chwili zakończenia aktywacji tarczy $[A(EOB)_{99mTc}]_{pośr.}$ wyznaczano ze wzoru (4.9), a aktywność tego izotopu w produkcji bezpośredniej $[A(EOB)_{99mTc}]_{bezpośr.}$ ze wzoru (4.10). Wzory te zostały przedstawione w podrozdziale 4.3, w których indeks 1 oznacza w tym przypadku radioizotop ^{99}Mo , natomiast indeks 2 oznacza radioizotop ^{99m}Tc . Pęd wiązki protonów określano na podstawie aktywności produkowanych radioizotopów wytwarzanych w reakcjach na foliach monitorujących (podrozdział 4.3). Niepewność aktywności produkowanych radioizotopów, wydajności produkcji, wydajności saturacji, prądów wiązki wyznaczono metodą różniczki logarytmicznej. Do wyznaczenia aktywności radioizotopów produkowanych w tarczach molibdenowych zostały użyte parametry rozpadów jądrowych przedstawione w tabeli 5.15 oraz w tabeli 4 (znajdującej się w Dodatku) [37].

Tabela 5.15 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopu ^{99m}Tc i ^{99}Mo użytych do obliczeń [37].

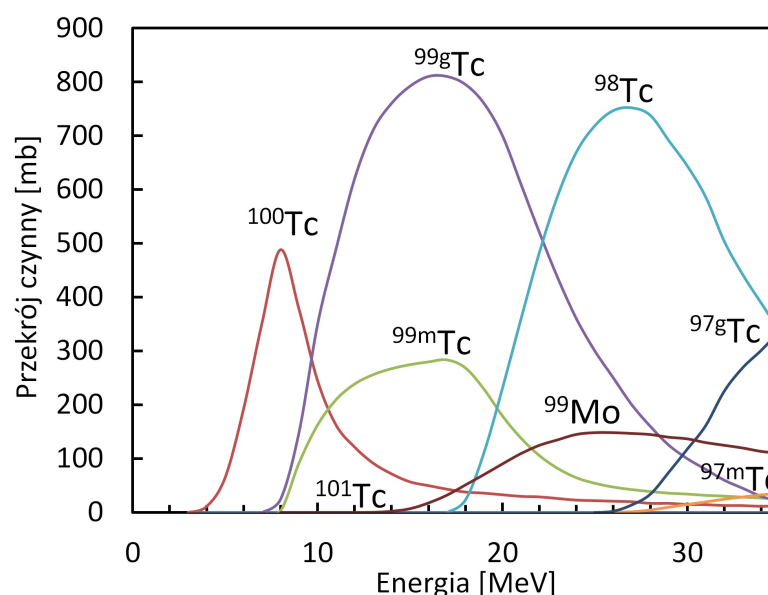
Radioizotop	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	I_γ [%]
^{99m}Tc	6.01 h	140.51	89.08
^{99}Mo	65.976 h	140.51	4.52
		181.07	6.14
		739.50	12.26
		777.92	4.30

Na rys. 5.31 został przedstawiony przykładowy wykres spadku aktywności ^{99m}Tc w funkcji czasu po zakończeniu aktywacji tarczy molibdenowej. Czerwonymi kwadratami zaznaczono wyznaczone eksperymentalne aktywności ^{99m}Tc ($[A(t)^{99m}\text{Tc}]_{\text{cal.}}$), na podstawie wzorów przedstawionych powyżej. Dodatkowo zaznaczono krzywą wzrostu aktywności ^{99m}Tc pochodzącą z zasilania przez rozpad ^{99}Mo (linia niebieska) oraz krzywą spadku aktywności ^{99m}Tc bez zasilania pochodzącego z rozpadu ^{99}Mo (linia fioletowa).



Rysunek 5.31 Krzywa spadku i wzrostu (pochodzącego z zasilania rozpadem ^{99}Mo) aktywności ^{99m}Tc , po zakończeniu aktywacji tarczy molibdenowej.

Na tarczy molibdenowej aktywowanej wiązką protonów oprócz radioizotopów Nb, Zr i Mo tworzy się szereg radioizotopów technetu. Radioizotopy technetu o liczbach masowych od 91 do 101 oraz pozostałe radioizotopy (niebędące izotopami Tc) tworzone są w reakcjach na stabilnych izotopach molibdenu (^{92}Mo , ^{94}Mo , ^{95}Mo , ^{96}Mo , ^{97}Mo , ^{98}Mo , ^{100}Mo) o różnym udziale procentowym (Tabela 5.14). Ponieważ nie wszystkie radioizotopy produkowane na tarczach molibdenowych można było zidentyfikować w widmach promieniowania gamma (zbyt mała aktywność, zbyt krótki lub zbyt długi czas półżycia tych radioizotopów), dokonano szeregu obliczeń teoretycznych pozwalających na wyznaczenie zanieczyszczeń radioizotopowych ^{99m}Tc . Przy użyciu programów EMPIRE [20] oraz TALYS [155], z zastosowaniem standardowych parametrów, wyznaczono przekroje czynne na produkcję radioizotopów powstających w reakcjach aktywacji wiązką protonów stabilnych izotopów molibdenu (wykresy funkcji wzbudzenia wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE znajdują się w Dodatku). Na rys. 5.32 przedstawiono przekroje czynne radioizotopów technetu oraz ^{99}Mo produkowanych w reakcjach na izotopie ^{100}Mo . Przekroje czynne produkcji ^{101}Tc , ^{100}Tc , ^{98}Tc , $^{97m,g}\text{Tc}$ oraz ^{99}Mo zostały wyznaczone programem EMPIRE, dla ^{99m}Tc są to eksperymentalne rekomendowane przekroje czynne z pracy Qaim i in. [40], natomiast dla ^{99g}Tc z pracy Gagnon i in. [130].



Rysunek 5.32 Przekroje czynne na produkcję radioizotopów Tc w reakcji $^{100}\text{Mo}(p, xn)$ oraz ^{99}Mo w reakcji $^{100}\text{Mo}(p, pn + d)$. Dane eksperymentalne dla ^{99m}Tc pochodzą z pracy [40], dla ^{99g}Tc z pracy [130], pozostałe zostały uzyskane z programu EMPIRE [20].

W tabeli 5.16 zostały porównane eksperymentalne aktywności radioizotopów powstałych w reakcjach z izotopami tarcz molibdenowych aktywowanych wiązką protonów. Prezentowane wyniki dotyczą dwóch badanych energii wiązki protonów ($16 \rightarrow 8$ MeV, $26 \rightarrow 8$ MeV), aktywującej 6 h wysokowzbogacone tarcze ^{100}Mo (99.05 % oraz 99.815 %). Uzyskane aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB lub 6 h po EOB) i porównano dla dwóch czasów. Zaraz po zakończeniu aktywacji tarczy (w tabeli oznaczone jako EOB – kolumny 3-5) oraz 6 h po zakończeniu aktywacji (w tabeli oznaczone jako 6 h – kolumny 6-8). Aktywności radioizotopów, których linie energetyczne promieniowania gamma były słabo widoczne w widmach promieniowania gamma tarcz molibdenowych lub były na poziomie tła określono z limitu detekcji [156] (w tabeli oznaczone są symbolem \leq).

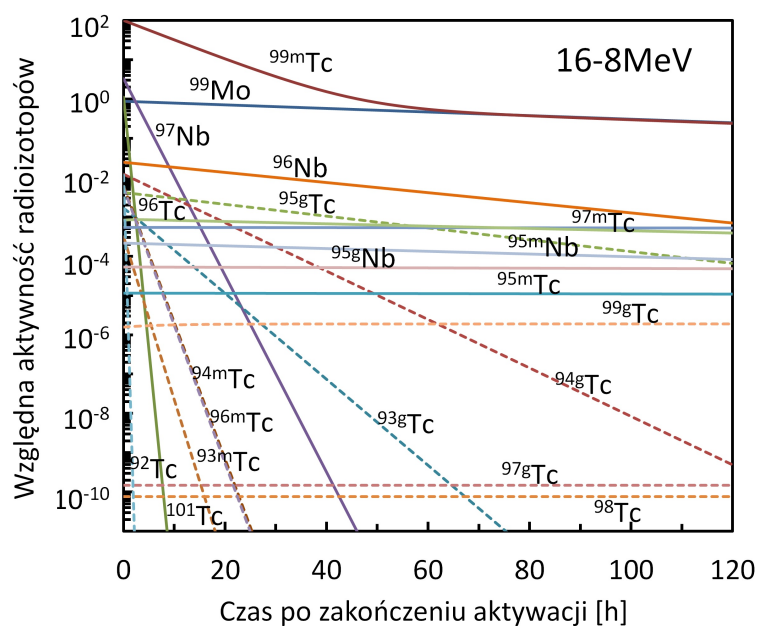
Największym zanieczyszczeniem ^{99m}Tc powstającym podczas aktywacji wysoko-wzbogaconych tarcz molibdenowych, dla badanych zakresów energetycznych, jest ^{101}Tc . Względna aktywność ^{101}Tc dla wzbogacenia tarczy 99.815 % i energii wiązki protonów $26 \rightarrow 8$ MeV w chwili EOB wynosi 1.4, w stosunku do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość równą 100, w chwili EOB). Czas półżycia ^{101}Tc jest mały (14.02 min), co oznacza, że 6 h od zakończenia aktywacji tarczy jego aktywność jest na poziomie $5.0 \cdot 10^{-8}$ (Tabela 5.16). Kolejnymi zanieczyszczeniami technetu są: ^{95g}Tc , ^{94m}Tc oraz ^{93g}Tc , których względne aktywności w czasie EOB są największe dla wzbogacenia tarczy 99.05 % i wynoszą odpowiednio 0.1, 0.2 i 0.2, w stosunku do aktywności ^{99m}Tc . Po 6 h po zakończeniu aktywacji tarczy względna aktywność ^{95g}Tc wzrasta do 0.2 w stosunku do ^{99m}Tc , ze względu na długi czas półżycia wynoszący 20 h. Względne aktywności ^{94m}Tc i ^{93g}Tc 6 h po zakończeniu aktywacji tarczy obniżają się i wynoszą odpowiednio $3.1 \cdot 10^{-3}$ i 0.1 (Tabela 5.16). Radioizotopami

Tabela 5.16 Porównanie eksperymentalnych aktywności radioizotopów, wyprodukowanych podczas aktywacji wysokowzbogaconych tarcz ^{100}Mo przez 6 h wiązką protonów o dwóch energiach. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc . Wartości aktywności ze znakiem „ \leq ” wyznaczono z limitu detekcji [156].

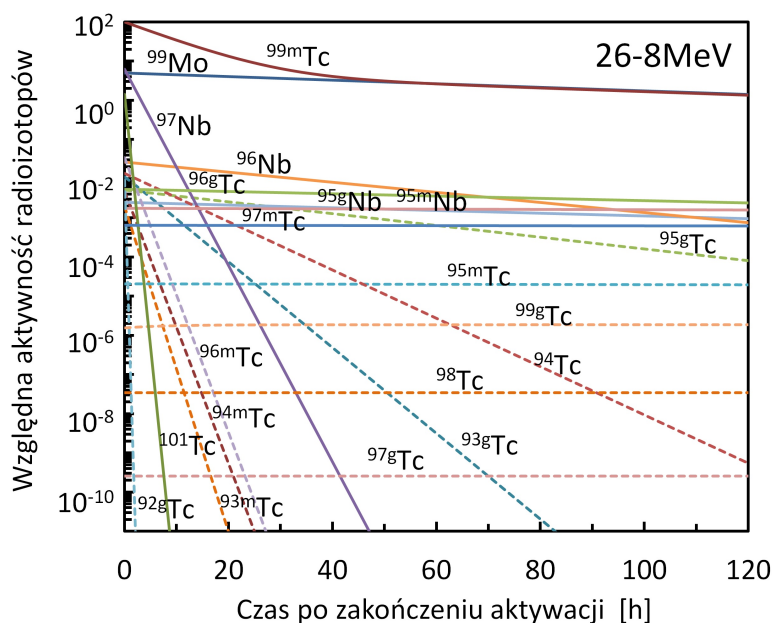
Izotop $T_{1/2}$	EOB	EOB	EOB	6 h	6 h	6 h
	99.05 %	99.815 %	99.815%	99.05 %	99.815 %	99.815 %
	16 \rightarrow 8	16 \rightarrow 8	26 \rightarrow 8	16 \rightarrow 8	16 \rightarrow 8	26 \rightarrow 8
	MeV	MeV	MeV	MeV	MeV	MeV
^{99m}Tc 6.01 h	100	100	100	100	100	100
^{101}Tc 14.02 min	0.6	1.1	1.4	$2.4 \cdot 10^{-8}$	$4.1 \cdot 10^{-8}$	$5.0 \cdot 10^{-8}$
^{97m}Tc 91 d	$9.7 \cdot 10^{-4}$	$5.4 \cdot 10^{-4}$	$6.4 \cdot 10^{-4}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$
^{96g}Tc 4.28 d	$5.6 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-3}$	$5.3 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$2.1 \cdot 10^{-3}$	$9.9 \cdot 10^{-3}$
^{96m}Tc 51.5 min	$\leq 5.5 \cdot 10^{-3}$	$\leq 1.2 \cdot 10^{-2}$	$\leq 8.8 \cdot 10^{-3}$	$\leq 8.7 \cdot 10^{-5}$	$\leq 1.9 \cdot 10^{-4}$	$\leq 1.3 \cdot 10^{-4}$
^{95g}Tc 20 h	0.1	$\leq 2.0 \cdot 10^{-3}$	$\leq 9.7 \cdot 10^{-4}$	0.2	$\leq 3.2 \cdot 10^{-3}$	$\leq 1.5 \cdot 10^{-3}$
^{95m}Tc 61 d	$8.8 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$\leq 1.8 \cdot 10^{-5}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$2.3 \cdot 10^{-5}$	$\leq 3.4 \cdot 10^{-5}$
^{94g}Tc 293 min	$8.2 \cdot 10^{-2}$	$\leq 1.8 \cdot 10^{-4}$	$\leq 2.0 \cdot 10^{-2}$	$7.0 \cdot 10^{-2}$	$\leq 1.6 \cdot 10^{-4}$	$\leq 1.7 \cdot 10^{-2}$
^{94m}Tc 52 min	0.2	$\leq 2.2 \cdot 10^{-4}$	$\leq 3.5 \cdot 10^{-3}$	$3.1 \cdot 10^{-3}$	$\leq 3.5 \cdot 10^{-6}$	$\leq 5.6 \cdot 10^{-5}$
^{93g}Tc 2.75 h	0.2	$\leq 9.5 \cdot 10^{-4}$	$\leq 9.3 \cdot 10^{-3}$	0.1	$\leq 4.9 \cdot 10^{-4}$	$\leq 4.1 \cdot 10^{-3}$
^{93m}Tc 43.5 min	$\leq 2.2 \cdot 10^{-3}$	$\leq 6.2 \cdot 10^{-4}$	$\leq 1.3 \cdot 10^{-3}$	$\leq 2.0 \cdot 10^{-4}$	$\leq 4.0 \cdot 10^{-6}$	$\leq 8.2 \cdot 10^{-6}$
^{99}Mo 65.97 h	0.8	0.9	4.9	1.4	1.6	8.9
^{97}Nb 72.1 min	3.3	3.3	4.8	0.2	0.2	0.3
^{96}Nb 23.35 h	$2.8 \cdot 10^{-2}$	$2.5 \cdot 10^{-2}$	$2.6 \cdot 10^{-2}$	$4.6 \cdot 10^{-2}$	$4.1 \cdot 10^{-2}$	$4.2 \cdot 10^{-2}$
^{95g}Nb 34.99 d	$1.8 \cdot 10^{-4}$	$5.3 \cdot 10^{-5}$	$1.7 \cdot 10^{-3}$	$3.6 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$	$3.3 \cdot 10^{-3}$
^{95m}Nb 3.61 d	$6.9 \cdot 10^{-4}$	$2.2 \cdot 10^{-4}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$4.1 \cdot 10^{-4}$	$4.5 \cdot 10^{-3}$
^{92m}Nb 10.15 d	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$\leq 1.6 \cdot 10^{-5}$	$\leq 1.1 \cdot 10^{-4}$	$2.2 \cdot 10^{-4}$	$\leq 3.0 \cdot 10^{-5}$	$\leq 2.2 \cdot 10^{-4}$

nie będącymi izotopami technetu, mającymi duży udział w zanieczyszczeniu radioizotopowym, oprócz ^{99}Mo , są: ^{97}Nb o względnej aktywności 4.8 (dla wzbogacenia 99.815 % i energii wiązki protonów 26 \rightarrow 8 MeV) oraz inne izotopy Nb o względnych aktywnościach poniżej $2.8 \cdot 10^{-2}$, w stosunku do aktywności ^{99m}Tc , w chwili EOB (dla którego przyjęto wartość 100 w chwili EOB). Izotopy te można usunąć chemicznie podczas wydzielania technetu z tarczy.

Na rys. 5.33–5.36 przedstawiono zmianę w czasie względnych aktywności radioizotopów po zakończeniu naświetlania tarczy. Radioizotopy te zostały wyprodukowane podczas 6 h aktywacji tarcz molibdenowych o wzbogaceniu 99.815 %, wiązką protonów o energii 16 \rightarrow 8 MeV oraz 26 \rightarrow 8 MeV. Aktywności wytworzonych radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc . Na rys. 5.33 i 5.35 normalizacja do aktywności ^{99m}Tc wynosi 100 w chwili zakończenia aktywacji tarczy EOB, natomiast na rys. 5.34 i 5.36 wynosi 100 w całym czasie po zakończeniu aktywacji. Linie przerywane prezentują aktywności izotopów technetu, które nie zostały zaobserwowane w widmach promieniowania gamma tarcz molibdenowych, z powodu ich długiego czasu półzaniku, lub ich zbyt niskiej aktywności. Aktywności tych radioizotopów wyznaczono na podstawie przekrojów czynnych na reakcje (p,xn) uzyskanych z programu EMPIRE (przy użyciu wzorów przedstawionych w podrozdziale 4.3).

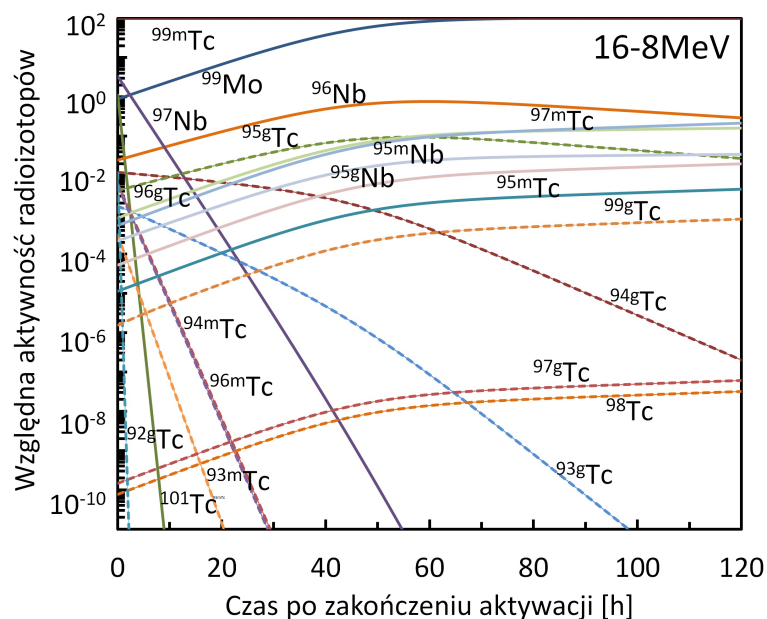


Rysunek 5.33 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów powstałych w reakcjach z izotopami tarczy ^{100}Mo (99.825 %), aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość 100 w chwili zakończenia aktywacji tarczy (EOB)).

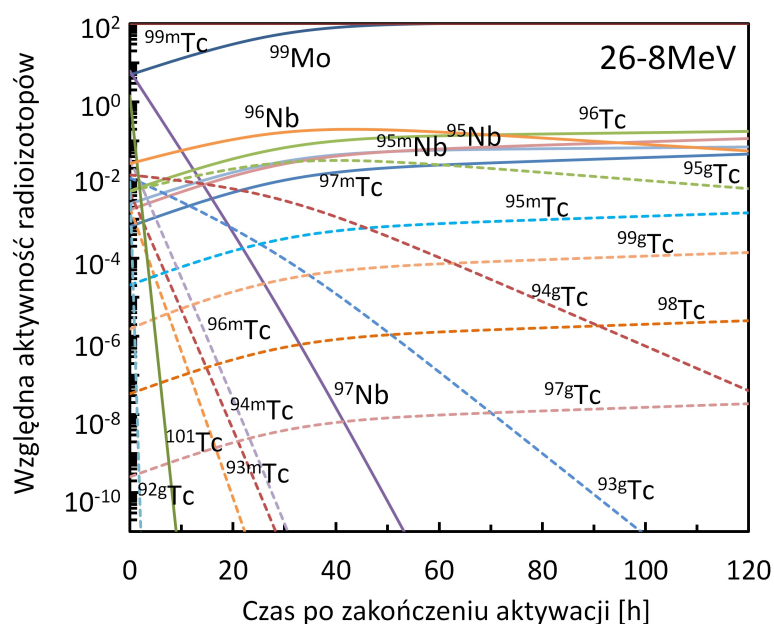


Rysunek 5.34 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów powstałych w reakcjach z izotopami tarczy ^{100}Mo (99.825 %), aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość 100 w chwili zakończenia aktywacji tarczy (EOB)).

Każdy z siedmiu izotopów molibdenu w wyniku bombardowania protonami o energii wiązki powyżej 5 MeV jako produkt reakcji daje izotop technetu. W obli-



Rysunek 5.35 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów powstałych w reakcjach z izotopami tarczy ^{100}Mo (99.825 %), aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość 100 w całym czasie po zakończeniu aktywacji tarczy).



Rysunek 5.36 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów powstałych w reakcjach z izotopami tarczy ^{100}Mo (99.825 %), aktywowanej 6 h wiązką protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość 100 w całym czasie po zakończeniu aktywacji tarczy).

czeniach uwzględniono wszystkie możliwe kanały produkcji radioizotopów technetu. Do wyznaczenia aktywności/ilości wyprodukowanych jąder radioizotopów będących zanieczyszczeniami zostały użyte dane z tabeli 5.17. W obliczeniach uwzględniono również zasilania radioizotopów, podobnie jak dla ^{99m}Tc . Aktywność izotopu ^{99g}Tc obliczono przy użyciu przekrojów czynnych na produkcję tego stanu z pracy Gagnon i in. [130]. W obliczeniach pominięto udział produkcji radioizotopu ^{100}Tc , ponieważ charakteryzuje się czasem półżaniku wynoszącym 15.8 s i jego aktywność ulega w bardzo krótkim czasie wygaśnięciu zaraz po zakończeniu aktywacji tarczy.

Tabela 5.17 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów technetu produkowanych w reakcjach jądrowych w tarczach molibdenowych [37].

Izotop	$T_{1/2}$	Rodzaj rozpadu		Produkt rozpadu
^{99m}Tc	6.01 h	IT	99.9963 %	^{99g}Tc
		β^-	0.0037 %	^{99}Ru
^{99g}Tc	$2.11 \cdot 10^5$ lat	β^-		^{99}Ru
^{98}Tc	$4.2 \cdot 10^6$ lat	β^-		^{99}Ru
^{97m}Tc	91 d	IT	96.06 %	^{97g}Tc
		EC	3.94 %	^{97}Mo
^{97g}Tc	$4.21 \cdot 10^6$ lat	EC		^{97}Mo
^{96m}Tc	51.5 min	IT	98.0 %	^{96g}Tc
		EC+ β^+	2.0 %	^{96}Mo
^{96g}Tc	4.28 d	EC+ β^+		^{96}Mo
^{95m}Tc	61 d	EC+ β^+	96.12 %	^{95}Mo
		IT	3.88 %	^{95g}Tc
^{95g}Tc	20 h	EC+ β^+		^{95}Mo
^{94m}Tc	52 min	EC+ β^+	99.9 %	^{94}Mo
		IT	0.1 %	^{94g}Tc
^{94g}Tc	293 min	EC+ β^+		^{94}Mo
^{93m}Tc	43.5 min	IT	77.4 %	^{93g}Tc
		EC+ β^+	22.6 %	^{93}Mo
^{93g}Tc	2.75 h	EC+ β^+		^{93}Mo
^{92g}Tc	4.25 min	EC+ β^+		^{92}Mo

Otrzymane aktywności radioizotopów technetu, będących zanieczyszczeniami, zostały przeliczone na ilości wyprodukowanych atomów w chwili zakończenia aktywacji oraz 6 h po jej zakończeniu. Wyniki zostały przedstawione w tabeli 5.18. Ilości wyprodukowanych atomów radioizotopów technetu także zostały znormalizowane do ilości wyprodukowanych atomów ^{99m}Tc (dla którego przyjęto wartość 100 w chwili EOB oraz 6 h po EOB). Wartości oznaczone gwiazdką otrzymano dla wartości przekrojów czynnych uzyskanych z programu EMPIRE oraz eksperymentalnych wartości przekrojów czynnych ^{99g}Tc z pracy Gagnon i in. [130].

Oprócz stanu podstawowego ^{99g}Tc , którego tworzy się najwięcej jąder w czasie aktywacji ^{100}Mo (99.815 %), powstaje także ^{98}Tc w reakcji $^{100}Mo(p, 3n)^{98}Tc$. Ilość wyprodukowanych atomów tego izotopu dla energii wiązki protonów $16 \rightarrow 8$ MeV

Tabela 5.18 Porównanie ilości wyprodukowanych atomów technetu po 6 h naświetlania wysokowzbogaconej tarczy ^{100}Mo (99.815 %) wiązką protonów o dwóch energiach, w chwili zakończenia aktywacji tarczy (EOB) oraz 6 h po jej zakończeniu. Porównanie zostało wykonane na podstawie wyników otrzymanych w tej pracy, uzupełnione wynikami obliczeń programem EMPIRE oraz pomiarami przekroju czynnego na produkcję ^{99g}Tc z pracy [130]. Jedne i drugie oznaczone gwiazdką.

Izotop $T_{1/2}$		EOB	EOB	6 h	6 h
		16 \rightarrow 8 MeV	26 \rightarrow 8 MeV	16 \rightarrow 8 MeV	26 \rightarrow 8 MeV
^{99m}Tc	6.01 h	100	100	100	100
^{101}Tc	14.02 min	$4.2 \cdot 10^{-2}$	$5.5 \cdot 10^{-2}$	$1.6 \cdot 10^{-9}$	$2.0 \cdot 10^{-9}$
^{99g}Tc	$2.11 \cdot 10^5$ lat	431*	477*	953*	1010*
^{98}Tc	$4.2 \cdot 10^6$ lat	0.4*	208*	0.8*	400*
^{97g}Tc	$4.21 \cdot 10^6$ lat	0.5*	1.0*	1.0*	1.8*
^{97m}Tc	91 d	0.2	0.2	0.4	0.4
^{96g}Tc	4.28 d	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$9.0 \cdot 10^{-2}$	$2.8 \cdot 10^{-2}$	0.2
^{96m}Tc	51.5 min	$7.0 \cdot 10^{-4*}$	$4.9 \cdot 10^{-3*}$	$1.1 \cdot 10^{-5*}$	$7.4 \cdot 10^{-5*}$
^{95g}Tc	20 h	$1.2 \cdot 10^{-2*}$	$1.7 \cdot 10^{-2*}$	$2.0 \cdot 10^{-2*}$	$2.7 \cdot 10^{-2*}$
^{95m}Tc	61 d	$2.7 \cdot 10^{-3}$	$5.0 \cdot 10^{-3}$	$5.4 \cdot 10^{-3}$	$9.6 \cdot 10^{-3}$
^{94g}Tc	293 min	$8.8 \cdot 10^{-3*}$	$1.1 \cdot 10^{-2*}$	$7.4 \cdot 10^{-3*}$	$9.1 \cdot 10^{-3*}$
^{94m}Tc	52 min	$7.8 \cdot 10^{-4*}$	$6.9 \cdot 10^{-4*}$	$1.3 \cdot 10^{-5*}$	$1.1 \cdot 10^{-5*}$
^{93g}Tc	2.75 h	$6.8 \cdot 10^{-4*}$	$5.1 \cdot 10^{-3*}$	$3.1 \cdot 10^{-4*}$	$2.3 \cdot 10^{-3*}$
^{93m}Tc	43.5 min	$3.3 \cdot 10^{-5*}$	$2.4 \cdot 10^{-4*}$	$2.1 \cdot 10^{-7*}$	$1.5 \cdot 10^{-6*}$

jest stosunkowo mała, bo wynosi 0.4, w stosunku do ilości wyprodukowanych jąder ^{99m}Tc . Dla wyższych energii wiązki protonów (26 \rightarrow 8 MeV) ilość ta drastycznie wzrasta i w chwili zakończenia aktywacji tarczy (EOB) jest ponad 500 razy większa. Natomiast 6 h po zakończeniu aktywacji tarczy ilość wyprodukowanych atomów ^{98}Tc w stosunku do ilości jąder ^{99m}Tc wzrasta dwukrotnie (Tabela 5.18). Radioizotop ^{98}Tc nie został zidentyfikowany w widmach promieniowania gamma tarczy molibdenowej, ponieważ jego czas półzaniku jest bardzo długi i wynosi $T_{1/2} = 4.2 \cdot 10^6$ lat. Kolejnymi długożyciowymi znaczącymi zanieczyszczeniami ^{99m}Tc są dwa stany izotopu ^{97}Tc (^{97m}Tc oraz ^{97g}Tc), produkowane głównie w reakcji (p,2n) na izotopie ^{98}Mo , o zawartości 0.17 % (Tabela 5.14). Dla energii 16 \rightarrow 8 MeV ilość wyprodukowanych jąder ^{97g}Tc jest o połowę mniejsza, niż dla energii wiązki protonów 26 \rightarrow 8 MeV w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Po 6 h po zakończeniu aktywacji tarczy wzrasta z 0.5 do 1.0 dla energii 16 \rightarrow 8 MeV i z 1.0 do 1.8 dla energii 26 \rightarrow 8 MeV (Tabela 5.18).

W tabeli 5.19 przedstawiono wyznaczone stosunki ilości wyprodukowanych atomów radioizotopów technetu, podczas aktywacji, wiązką protonów o dwóch energiach, tarczy ^{100}Mo (99.815 %). Analogicznie jak w poprzednich tabelach w chwili zakończenia aktywacji tarczy (EOB) oraz 6 h po EOB. Stosunek ilości wyprodukowanych atomów stanu metastabilnego do stanu podstawowego radioizotopu ^{99}Tc dla energii 16 \rightarrow 8 MeV, w chwili EOB, jest 1.1 razy większy, niż dla energii 26 \rightarrow 8 MeV i wynosi odpowiednio 0.23 i 0.21. Dla wyższej energii wiązki protonów (26 \rightarrow 8 MeV) tworzonych jest więcej zanieczyszczeń ^{99m}Tc . Stosunek ilości wyprodukowanych ato-

mów ^{99m}Tc do wszystkich radioizotopów Tc (oprócz ^{99g}Tc) jest 175 razy mniejszy, od ilości wyprodukowanych atomów dla energii $16 \rightarrow 8$ MeV, według obliczeń na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE oraz o 248 razy, według obliczeń na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem TALYS.

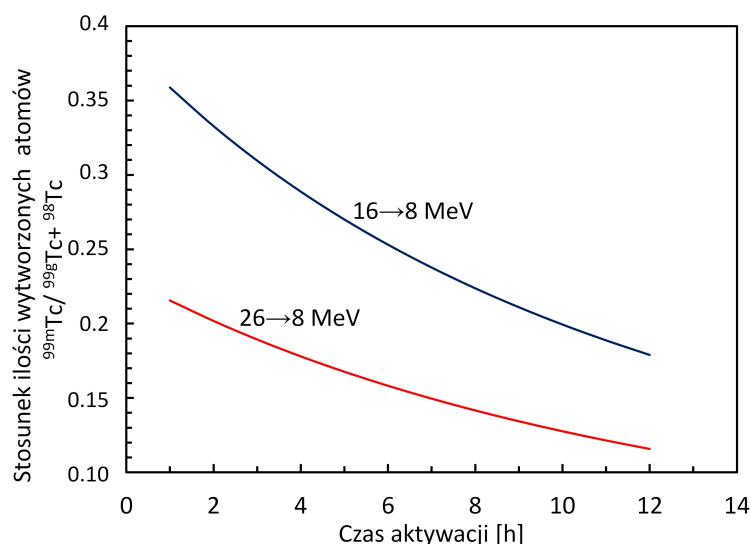
Tabela 5.19 Porównanie stosunków ilości wyprodukowanych atomów Tc podczas 6 h aktywacji tarczy ^{100}Mo (99.815 %), wiązką protonów o dwóch energiach, w chwili EOB oraz 6 h po EOB. Wyniki oparte na danych eksperymentalnych z tej pracy, obliczeniach z użyciem przekrojów czynnych ^{99g}Tc z pracy [130] oraz obliczeniach przekrojów czynnych programem EMPIRE (w nawiasie obliczenia programem TALYS). Oznaczenia: „wszystkie” – wszystkie izotopy Tc o masie mniejszej niż 99 oraz izotop o masie 101 [157].

	EOB	EOB	6 h	6 h
	16 \rightarrow 8	26 \rightarrow 8	16 \rightarrow 8	26 \rightarrow 8
	MeV	MeV	MeV	MeV
$N_{atom(^{99m}\text{Tc}/^{99g}\text{Tc})}$	0.23 (0.23)	0.21 (0.21)	0.105 (0.105)	0.099 (0.099)
$N_{atom(^{99g}\text{Tc}/wszystkie\text{Tc})}$	363 (386)	2.27 (1.70)	424 (452)	2.51 (1.88)
$N_{atom(^{99m}\text{Tc}/wszystkie\text{Tc bez } ^{99g}\text{Tc})}$	84.2 (89.4)	0.48 (0.36)	44.5 (47.4)	0.25 (0.19)
$N_{atom(^{99m}\text{Tc}/wszystkie\text{Tc})}$	0.23(0.23)	0.15 (0.13)	0.105 (0.105)	0.071 (0.065)

Radioizotopem będącym zanieczyszczeniem o największym udziale w ilości wyprodukowanych atomów jest ^{98}Tc , który produkowany jest z dużym przekrojem czynnym dla energii 26 MeV (Rys. 5.32). Zatem jego produkcja zmniejsza stosunek wyprodukowanych atomów o 35 %, według obliczeń na podstawie przekrojów czynnych programem EMPIRE i o 43 % programem TALYS, w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Po 6 h po zakończeniu aktywacji wartości te wynoszą odpowiednio 32 % i 38 %. Ilość produkowanych atomów ^{99m}Tc w stosunku do sumy wytworzonych atomów ^{99g}Tc i ^{98}Tc maleje ze wzrostem energii wiązki bombardującej tarcze oraz ze wzrostem czasu ich aktywacji (Rys. 5.37). Wzrost tego stosunku wpływa znacząco na wydajność znakowania ligandu jądrami izotopu ^{99m}Tc , w czasie produkcji radiofarmaceutyka.

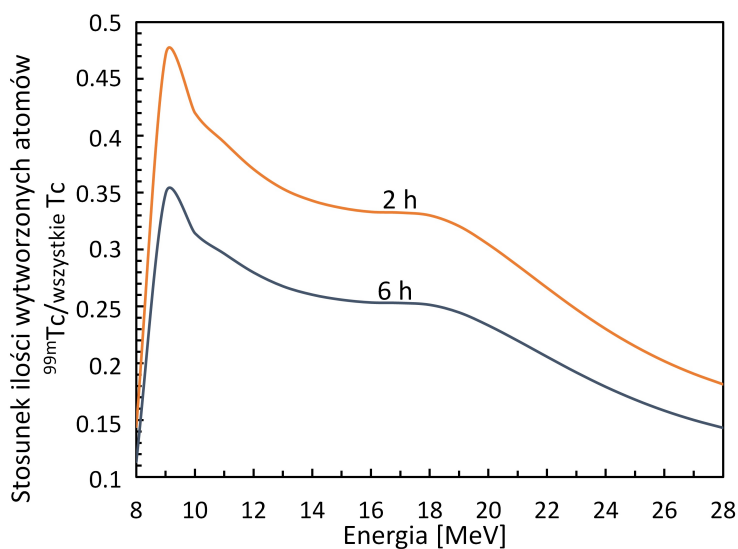
Podczas znakowania ligandu izotopem promieniotwórczym wolne miejsca przeznaczone dla ^{99m}Tc zajmowane będą przez inne izotopy Tc, których nie można było usunąć z tarczy metodami chemicznymi. Ponieważ w czasie produkcji ^{99m}Tc przy użyciu wiązki protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV tworzy się dużo więcej atomów Tc charakteryzujących się długimi czasami półzaniku, głównie ^{98}Tc , wydajność znakowania będzie spadać. Aktywność produkowanego ^{98}Tc nie jest duża i nie będzie wpływać znacząco na otrzymanie dodatkowej dawki obciążającej przez pacjenta, podczas podania radiofarmaceutyka [157]. Do wyznaczenia stosunków ilości wyprodukowanych atomów przyjęto przekroje czynne dla ^{99m}Tc z pracy Qaim i in. [40], natomiast dla izotopu ^{99g}Tc z pracy Gagnon i in. [130].

Rys. 5.38 przedstawia porównanie stosunku wyprodukowanych atomów ^{99m}Tc do wszystkich atomów Tc w funkcji energii wiązki protonów, bombardującej tarcze ^{100}Mo (99.815 %), dla czasu aktywacji 2 oraz 6 h. Stosunek ilości atomów ^{99m}Tc do wszystkich atomów Tc przyjmuje największą wartość dla energii 9 MeV, a następnie gwałtownie spada. Jest to wynikiem dużego wzrostu przekroju czynnego na produkcję



Rysunek 5.37 Stosunek ilości wyprodukowanych atomów ^{99m}Tc do sumy wyprodukowanych atomów ^{99g}Tc i ^{98}Tc w funkcji czasu napromieniowania tarczy ^{100}Mo (99.815 %) wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV oraz $26 \rightarrow 8$ MeV [157].

^{99g}Tc i „wypłaszczaniem” się przekroju czynnego na produkcję ^{99m}Tc (Rys. 5.32). Następnie stosunek ilości produkowanych atomów ^{99m}Tc do wszystkich atomów Tc spada łagodnie, do momentu kiedy otwiera się kolejny kanał reakcji i tworzy się dłużej żyjący izotop ^{98}Tc , dla energii protonów ok. 18 MeV. Dla czasu aktywacji tarczy 2 h stosunek ten jest ok 1.3 razy większy w porównaniu z czasem aktywacji 6 h.



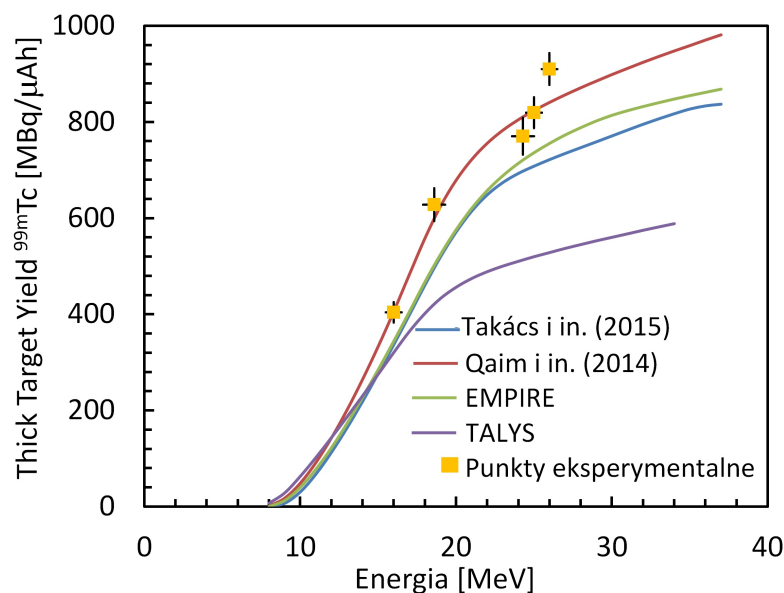
Rysunek 5.38 Stosunek ilości wyprodukowanych atomów ^{99m}Tc do sumy wszystkich wyprodukowanych atomów Tc, podczas naświetlania grubej tarczy ^{100}Mo (99.815 %), w funkcji energii wiązki protonów, dla czasu aktywacji 2 h i 6 h [157]

Kolejnym celem badań było wyznaczenie wydajności produkcji TTY oraz SY radioizotopów ^{99m}Tc (w produkcji bezpośredniej) i ^{99}Mo . Tabela 5.20 przedstawia uzyskane wyniki eksperymentalne dla badanych energii wiązki protonów.

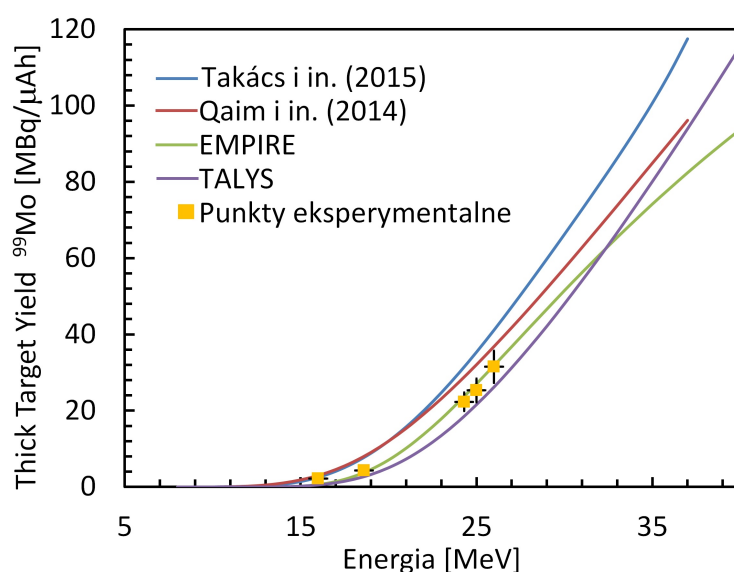
Tabela 5.20 Wartości TTY, TY oraz SY radioizotopów ^{99m}Tc i ^{99}Mo , produkowanych w reakcjach z izotopami grubych tarcz molibdenowych [157, 158]

Izotop	Forma chemiczna tarczy	Energia wiązki p [MeV]	Produkcja bezpośr. TTY, TY [$\text{MBq}/\mu\text{Ah}$]	SY [$\text{MBq}/\mu\text{A}$]
^{99m}Tc	^{100}Mo (99.815%)	$16 \rightarrow 8$	404 ± 21	3500 ± 180
		$18.6 \rightarrow 8$	628 ± 34	5450 ± 290
		$24.3 \rightarrow 8$	770 ± 38	6680 ± 310
		$25 \rightarrow 8$	819 ± 32	7080 ± 280
		$26 \rightarrow 8$	910 ± 30	7890 ± 260
	^{nat}Mo	$19.8 \rightarrow 11$	50 ± 9	430 ± 80
^{99}Mo	^{100}Mo (99.815%)	$16 \rightarrow 8$	2.3 ± 0.6	210 ± 48
		$18.6 \rightarrow 8$	4.3 ± 0.8	409 ± 76
		$24.3 \rightarrow 8$	22.3 ± 2.4	2120 ± 230
		$25 \rightarrow 8$	25.3 ± 3.1	2410 ± 300
		$26 \rightarrow 8$	31.5 ± 4.2	3000 ± 400
	^{nat}Mo	$19.8 \rightarrow 11$	1.0 ± 0.3	90 ± 10

Rys. 5.39 i 5.40 przedstawiono porównanie eksperymentalnych wydajności bezpośredniej produkcji radioizotopu ^{99m}Tc i ^{99}Mo (z tej pracy) z przewidywaniami teoretycznymi.

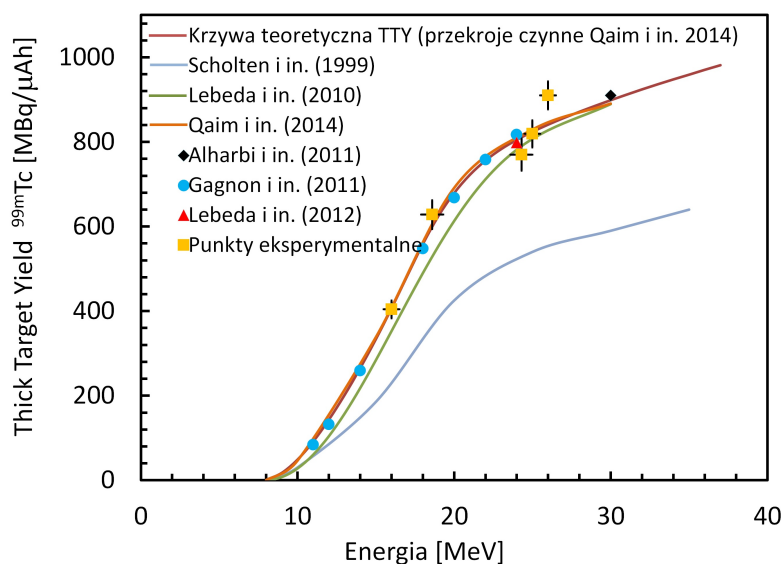


Rysunek 5.39 Porównanie wyników eksperymentalnych z teoretycznymi przewidywaniami wydajności produkcji bezpośredniej ^{99m}Tc , wytwarzanego w reakcji (p,2n) w grubych tarczach ^{100}Mo (99.815 %). Teoretyczne przewidywania wyznaczono na podstawie przekrojów czynnych zaczerpniętych z prac: Qaim i in. [40], Takács i in. [159] oraz programów komputerowych EMPIRE i TALYS.



Rysunek 5.40 Porównanie wyników eksperymentalnych z teoretycznymi przewidywaniami wydajności produkcji ^{99}Mo , wytwarzanego w reakcji (p,pn+d) w grubych tarczach ^{100}Mo (99.815 %). Teoretyczne przewidywania wyznaczono na podstawie przekrojów czynnych zaczerpniętych z prac: Qaim i in. [40], Takács i in. [159] oraz programów komputerowych EMPIRE i TALYS.

Otrzymane eksperymentalne wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{99m}Tc zostały także porównane z danymi eksperymentalnymi z innych prac [7, 39, 40, 127, 128, 130], co zostało zaprezentowane na rys. 5.41.



Rysunek 5.41 Porównanie wyników eksperymentalnych i teoretycznych przewidywań wydajności produkcji bezpośredniej ^{99m}Tc , wytwarzanego w reakcji (p,2n) w grubych tarczach ^{100}Mo z wydajnościami eksperymentalnymi z innych prac [7, 39, 40, 127, 128, 130].

5.3.4 Dyskusja wyników produkcji radioizotopu ^{99m}Tc

W przeprowadzonych eksperymentach dotyczących produkcji ^{99m}Tc analizowano tworzące się zanieczyszczenia radioizotopowe, dla dwóch energii wiązki protonów aktywujących wysokowzbogacone tarcze ^{100}Mo . Produkowane zanieczyszczenia są większe dla wiązki protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV, aktywującej 6 h tarczę ^{100}Mo , niż dla wiązki protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV. Głównym radioizotopem wpływającym na zmniejszenie stosunku wyprodukowanych jąder ^{99m}Tc do wszystkich jąder radioizotopów Tc, jest ^{98}Tc . Jednak jego aktywność podczas produkcji jest stosunkowo mała, ze względu na jego długi czas półżycia (Tabele 5.16, 5.18, 5.19). Przykładowo dla radiofarmaceutyka, w którym izotopem promieniotwórczym jest ^{99m}Tc o aktywności 15 mCi (555 MBq) (produkowany dla warunków aktywacji jak powyżej i prądu wiązki 22 nA), aktywność ^{98}Tc wynosi ok. 0.2 Bq. Radioizotopy charakteryzujące się czasem półżycia większymi niż 10^5 lat można traktować jako izotopy niepromieniotwórcze. Jednak nie są one pożądane w produkcie, gdyż zmniejszają jego aktywność właściwą (są to: ^{99g}Tc , ^{98}Tc , ^{97g}Tc). Natomiast radioizotopy o czasach półżycia porównywalnych z ^{99m}Tc (są to: $^{93g,m}\text{Tc}$, $^{94g,m}\text{Tc}$, $^{95g,m}\text{Tc}$, $^{96g,m}\text{Tc}$) zwiększają ryzyko narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące [120].

Wraz ze wzrostem energii wiązki protonów aktywującej tarczę wydajność produkcji TTY radioizotopu ^{99m}Tc wzrasta. Dla energii $16 \rightarrow 8$ MeV TTY ^{99m}Tc w bezpośredniej produkcji wynosi $404 [\text{MBq}/\mu\text{Ah}]$, natomiast dla energii $26 \rightarrow 8$ MeV wzrasta o 2.25 razy i wynosi $910 [\text{MBq}/\mu\text{Ah}]$. Dla wyższej energii wiązki protonów wydajność produkcji jest dużo wyższa, co świadczyć może o większej opłacalności. Jednak produkowane zanieczyszczenia są tu większe niż dla energii $16 \rightarrow 8$ MeV, co przekłada się na zmniejszenie wydajności chemicznej znakowania ligandu. Cyklotrony mogące wytwarzać wiązkę protonów o energii ponad 25 MeV, charakteryzują się również dużymi prądami, co pozwala osiągnąć duże aktywności produkowanych radioizotopów. Przykładowo dla cyklotronu C30XP firmy IBA, dla energii wiązki protonów równej 26 MeV, 6 h aktywacji tarczy wysokowzbogaconego ^{100}Mo (99.815 %) oraz przy prądzie wiązki $400 \mu\text{A}$, można uzyskać ^{99m}Tc o aktywności 1.6 TBq, co może zaspokoić niedobory ^{99m}Tc w określonym regionie. Szpitale lub inne ośrodki posiadające małe cyklotrony tzw. „medyczne” mogą produkować mniejsze ilości ^{99m}Tc o mniejszym udziale zanieczyszczeń technetowych. Takich cyklotronów według szacunków z 2015 roku jest najwięcej na świecie, bo ok. 550 ze wszystkich 950 cyklotronów medycznych [121]. Maksymalna energia wiązki protonów z tych cyklotronów mieści się w zakresie 16–19 MeV, a prąd wiązki wynosi 100–300 μA . W pracy zespołu kanadyjskiego [121] udowodniono, że przy użyciu wiązek protonów z cyklotronów PETtrace firmy GE można wytwarzać duże ilości ^{99m}Tc . Oszacowano, iż m.in. po ulepszeniu/przeprojektowaniu źródła jonów, aktywując wysokowzbogacone tarcze ^{100}Mo przez 6 h wiązką o prądzie 200–250 μA , można uzyskać ^{99m}Tc o aktywności 0.27–0.34 TBq. Przy zwiększeniu prądu wiązki do 500 μA , dla tych samych warunków aktywacji, można produkować ^{99m}Tc o aktywności 0.68 TBq [121]. Obecnie dostępne generatory technetowe mają różną aktywność od 2.5 do 25 GBq dla ^{99}Mo , co odpowiada aktywności ^{99m}Tc od 2.2 do 21.9 GBq (w czasie kalibracji) [6]. W bezpośredniej produkcji ^{99m}Tc w metodzie cyklotronowej można wyprodukować jego znaczące ilości. Radioizotop ^{99m}Tc o aktywności równej 22 GBq można wyprodukować już przy 6 h aktywacji wysokowzbogaconych tarcz ^{100}Mo wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV i

prądem wiązki $13\ \mu A$. Z naszych obliczeń wynika, że podczas 6 h aktywacji tarczy ^{100}Mo (99.815 %) wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8\ MeV$ i prądzie $500\ \mu A$ można otrzymać ^{99m}Tc o aktywności równej 0.9 TBq, co odpowiada aktywności ok. 40 generatorom ^{99m}Tc o najwyższej aktywności ^{99}Mo równej 25 GBq. Stosując wyższą energię wiązki protonów można wyprodukować dużo większe ilości ^{99m}Tc .

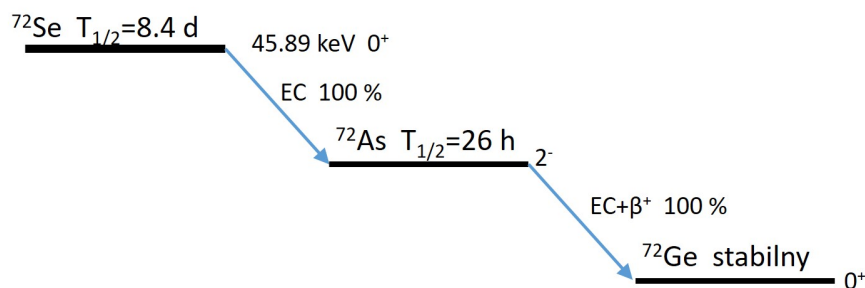
W zespole kanadyjskim proces rozpuszczania tarczy molibdenowej po aktywacji tarczy i oczyszczanie ^{99m}Tc zostały osiągnięte w ciągu 75 min ze średnią wydajnością 84 % [121]. Grupa chemików z Ośrodka Radioizotopów POLATOM (z naszego zespołu) po 4 godzinach separacji ^{99m}Tc , otrzymała odzysk ^{99m}Tc na poziomie 76.3 %. Tarcza wysokowzbogaconego ^{100}Mo aktywowana była wiązką protonów z cyklotronu PETtrace. Po rozpuszczeniu tarczy aktywność ^{99m}Tc wynosiła 1.5 GBq [160]. Jednak rozpuszczenie metalicznej tarczy ^{100}Mo można zrealizować w czasie poniżej 30 minut, a wydzielanie i oczyszczenie ^{99m}Tc zajmuje ok. 0.5 do 1 h, co zostało pokazane w pracach [120, 161].

Cyklotronów dysponujących dużymi energiami wiązki protonów o dużych prądach jest bardzo mało. Stąd alternatywnym zwiększeniem wydajności produkcji jest zwiększenie prądów na cyklotronach „medycznych”, które już pracują i osiągają energie z zakresu 16–19 MeV. Jednak ośrodki rozważające zakup nowego urządzenia powinny wziąć pod uwagę fakt, iż posiadając cyklotron o wiązce protonów o energii powyżej 25 MeV, mogą produkować znaczące ilości ^{99m}Tc , jak również wiele innych radioizotopów medycznych. Przykładem może być produkcja radioizotopu ^{211}At , przy użyciu wiązki cząstek alfa, ponieważ tego rodzaju cyklotrony oprócz wiązki protonów mogą przyspieszać również deuterony i cząstki alfa.

Ze względu na duży koszt materiału tarczowego jakim jest wysokowzbogacony ^{100}Mo ważny jest jego odzysk [162, 163]. Koszty produkcji dawki 1 mCi ^{99m}Tc w cyklotronowej metodzie produkcji zostały oszacowane na $< 1\$$. Związane są one z materiałami eksploatacyjnymi, płacami, ubezpieczeniem, transportem, odpadami promieniotwórczymi, konserwacją, amortyzacją, szkoleniami pracowników itp.. Oszacowano również, że straty aktywności ^{99m}Tc wynoszą: ok. 38 % (związane ze sprawnością procesu) oraz ok. 50 % (związane z wysyłką i samym badaniem pacjenta) [164]. Grupa Kanadyjskich naukowców zgłosiła także patent produkcji tarcz molibdenowych, które przystosowane są do aktywacji wiązką protonów o dużym prądzie [165]. Otrzymane wyniki dotyczące ilości wyprodukowanych zanieczyszczeń ^{99m}Tc na tarczach molibdenowych mogą posłużyć do oszacowania dawek (przy pomocy odpowiednich algorytmów) jakie otrzyma pacjent podczas podania radiofarmaceutyka. Takie oszacowania zostały przedstawione w pracach Hou i in. [166, 167].

5.4 Charakterystyka radioizotopu selenu ^{72}Se i arsenu ^{72}As

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie radioizotopami arsenu w medycynie, toksykologii oraz naukach o środowisku. Opracowano wiele metod pozwalających na sprawne oddzielenie radioizotopów arsenu z tarcz germanowych aktywowanych w cyklotronie lub reaktorze [168–171]. Radioizotop ^{72}As ze względu na emisję promieniowania β^+ może znaleźć szczególnie zastosowanie w diagnostyce pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w medycynie nuklearnej. Radioizotop ^{72}As rozpadając się emituje w 87.8 % pozytony ze średnią energią $E_{sr.} = 1.2 \text{ MeV}$. Oprócz emisji pozytonów ^{72}As emituje również fotony o energiach: 833.99 keV i intensywności 81 %, 629.92 keV (8.07 %), 1460 keV (1.13 %), 1050.75 keV (1 %) oraz inne o intensywnościach poniżej 0.5 % [37]. Charakteryzuje się także dłuższym czasem półżycia w porównaniu z innymi radioizotopami wykorzystywanymi w badaniach PET (jak np. ^{18}F , $T_{1/2} = 109.8 \text{ min}$) wynoszącym $T_{1/2} = 26 \text{ h}$. Zastosowanie radioemitera o takim czasie półżycia w badaniach PET pozwoli na wykorzystanie go do badania i obserwacji procesów biochemicznych, charakteryzujących się wolniejszą kinetyką reakcji. Związki, które znakowane są ^{72}As stają się potencjalnymi radiofarmaceutykami do diagnostyki receptorowej oraz badań i śledzenia procesów fizjologicznych, a także metabolicznych [172]. Izotop ^{72}As jest lepszym radioemiterem pozytonów w porównaniu np. z ^{124}I . Izotop ^{124}I charakteryzuje się także długim czasem półżycia wynoszącym $T_{1/2} = 4.18 \text{ d}$, ale w tym przypadku emisja promieniowania β^+ zachodzi jedynie w 22 %. Z drugiej strony chemia arsenu jest dużo bardziej wszechstronna. Radioizotop ^{72}As może być produkowany bezpośrednio w reakcjach jądrowych w wyniku aktywacji tarcz germanowych wiązkami z cyklotronów. Jedną ze znanych metod jest produkcja na drodze reakcji $^{72}\text{Ge}(p, n)^{72}\text{As}$. Alternatywną metodą otrzymywania ^{72}As jest generator radioizotopowy, w której radioizotop ^{72}As otrzymuje się z rozpadu długożyciowego jądra macierzystego ^{72}Se ($T_{1/2} = 8.4 \text{ d}$). Schemat rozpadu radioizotopu ^{72}Se i ^{72}As został przedstawiony na rys. 5.42.



Rysunek 5.42 Schemat rozpadu ^{72}Se i ^{72}As [37].

Radioizotop ^{72}Se może być otrzymywany przez aktywację tarcz germanowych, bromowych bądź arsenowych wiązkami: ^3He , α bądź p . Najpopularniejsze drogi produkcji to: $^{70}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{72}\text{Se}$, $^{70}\text{Ge}(^3\text{He}, n)^{72}\text{Se}$, $^{75}\text{As}(p, 4n)^{72}\text{Se}$ [173, 174]. Inną metodą produkcji ^{72}Se jest spalanie bromku rubidu (RbBr) [175]. Pierwsze prace na temat generatora $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ zostały zapoczątkowane w 1978 roku [176]. Do tej pory uka-

zało się kilka prac, w których badano różne metody chemicznego wydzielania ^{72}As z generatora $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ [173, 174, 177, 178], w wyniku których otrzymywano różne czystości końcowego produktu ^{72}As . Jedną z metod wydzielania arsenu została również zaproponowana przez grupę A. Bilewicza z IChTJ. Metoda ta została opatentowana i polegała na zastosowaniu chromatografii ekstrakcyjnej [172, 179].

5.4.1 Aktywacja tarcz germanowych

Eksperymenty dotyczące produkcji radioizotopu ^{72}Se i ^{72}As zostały przeprowadzone przy użyciu wiązki cząstek alfa z cyklotronu U200-P. W eksperymentach zostało naświetlonych pięć naturalnych tarcz germanowych ($^{nat}\text{GeO}_2$ oraz ^{met}Ge). Tarcze aktywowane były wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16$ MeV oraz $30 \rightarrow 0$ MeV i prądzie wiązki w zakresie 180–900 nA. Czas aktywacji tarcz wynosił od 1 do 7 h. Energia wiązki cząstek alfa wyznaczana była z pomiarów stosunku aktywności radioizotopów $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$ (podrozdział 5.1.5). Monitorowanie prądu wiązki podobnie jak w pozostałych eksperymentach możliwe było poprzez aktywację cienkich folii miedzianych.

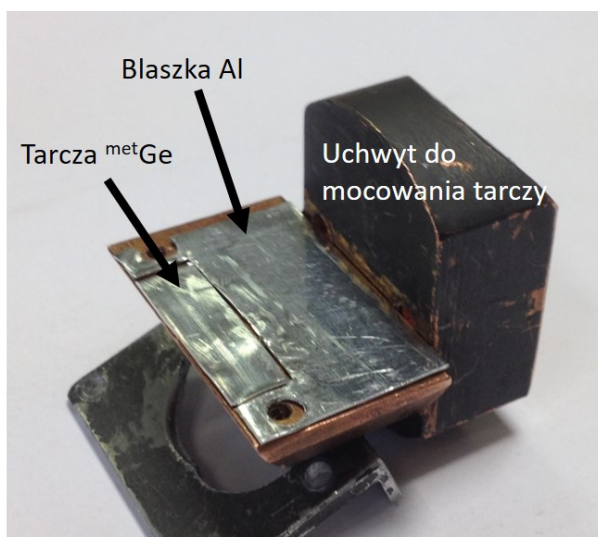
5.4.2 Tarcze germanowe

Do produkcji radioizotopów ^{72}Se i ^{72}As zastosowano naturalne tarcze germanowe (metaliczne i proszkowe). W tabeli 5.21 przedstawiono abundancję izotopów germanu w naturalnej tarczy. Początkowo tarcze proszkowe przygotowywane były na podkładkach aluminiowych z wgłębieniem, w którym znajdował się $^{nat}\text{GeO}_2$ zmieszany z klejem UHU. Grubości takich tarcz wahały się w przedziale 60–120 mg/cm^2 . Później tarcze proszkowe przygotowane były podobnie jak tarcze z węglanu wapnia (podrozdział 5.2.2). Odpowiednią ilość proszku germanowego umieszczano w folii aluminiowej o grubości 20 μm (tzw. „koperta”), a następnie prasowano przy użyciu prasy hydraulicznej pod odpowiednim ciśnieniem. Ostateczna grubość tarczy proszkowej wynosiła 160 μm .

Tabela 5.21 Skład procentowy izotopów germanu w naturalnych tarczach germanowych.

	^{70}Ge	^{72}Ge	^{73}Ge	^{74}Ge	^{76}Ge
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
^{nat}Ge	20.38	27.31	7.76	36.72	7.83

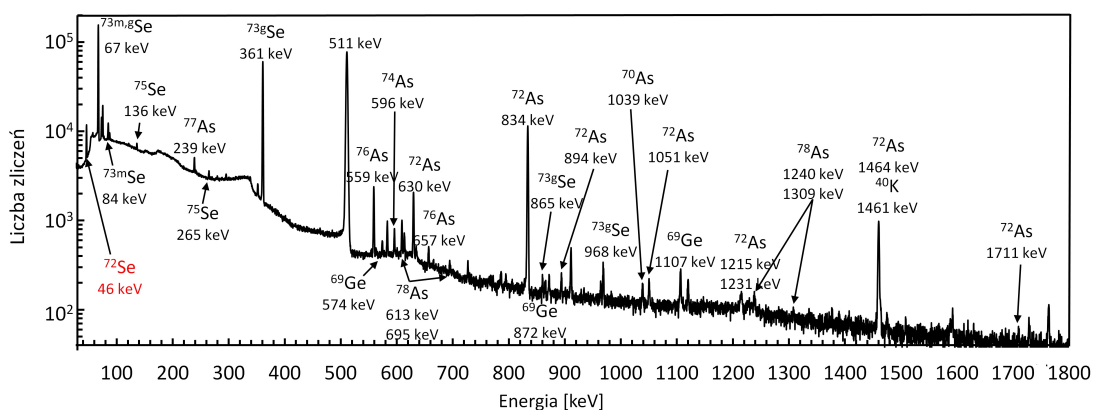
Tarcze wykonane z metalicznego naturalnego germanu ^{met}Ge miały postać blaszek (Rys. 5.43) o grubościach 250 lub 340 μm (czystość 99.99 %, zakupione w firmie ZR INDUSTRIAL LTD). Grubości tarcz germanowych były odpowiednio dobrane do badanego zakresu energii wiązki cząstek alfa. Gotowe tarcze germanowe umieszczane były na uchwycie miedzianym, a następnie owijane folią Al o grubości 20 μm . Od strony padania wiązki cząstek alfa umieszczano folię Cu (10 μm) pełniącą rolę monitora prądu wiązki.



Rysunek 5.43 Uchwyt tarczy do naświetlań w cyklotronie wraz z tarczą ^{met}Ge (fot. A. Stolarz).

5.4.3 Wyniki aktywacji tarcz germanowych

Po zakończeniu aktywacji tarcz germanowych wewnętrzną wiązką cząstek alfa z cyklotronu, zbierano widma promieniowania gamma emitowanego z naświetlonych tarcz. Na rys. 5.44 zaprezentowano widmo promieniowania gamma z tarczy $^{nat}\text{GeO}_2$ o grubości $160\ \mu\text{m}$, aktywowanej przez godzinę wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16\ \text{MeV}$ i prądzie wiązki $180\ \text{nA}$. Zbieranie widma wykonano $4.3\ \text{h}$ po zakończeniu aktywacji tarczy. Czas zbierania widma wyniósł $2\ \text{h}$.



Rysunek 5.44 Widmo promieniowania gamma tarczy $^{nat}\text{GeO}_2$, aktywowanej $1\ \text{h}$ wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16\ \text{MeV}$ i prądzie wiązki $180\ \text{nA}$. Widmo zebrano $4.3\ \text{h}$ po zakończeniu aktywacji tarczy. Kolorem czerwonym zaznaczono linię energetyczną pochodzącą z rozpadu ^{72}Se .

W widmie promieniowania gamma zostały zidentyfikowane linie energetyczne pochodzące z rozpadu radioizotopów selenu, arsenu oraz germanu. Na prezentowanym widmie promieniowania gamma kolorem czerwonym zaznaczono jedną linię energetyczną o energii $45.89\ \text{keV}$ pochodzącą z rozpadu radioizotopu ^{72}Se . W tabeli 5.22

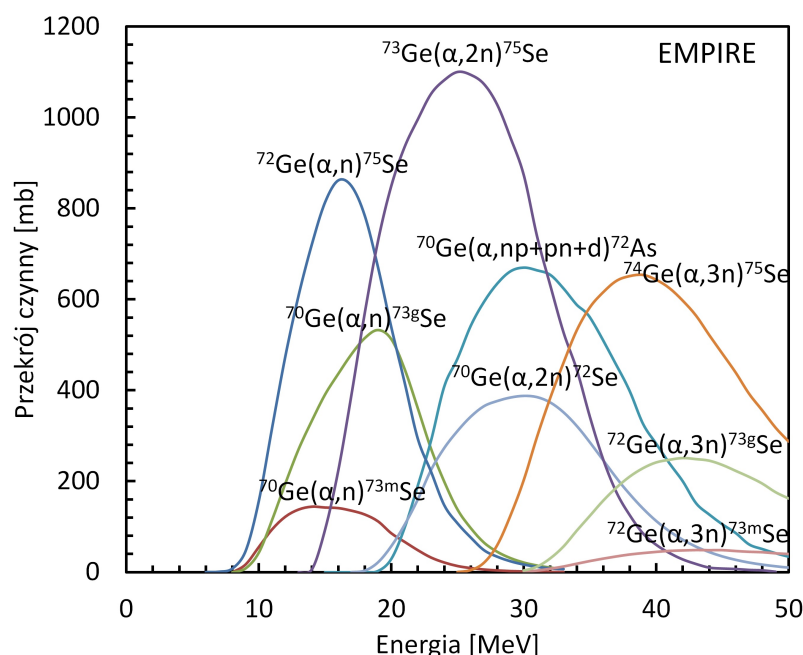
przedstawiono parametry rozpadów jądrowych radioizotopów selenu i arsenu produkowanych podczas aktywacji tarczy germanowej wiązką cząstek alfa.

Tabela 5.22 Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów selenu i arsenu produkowanych podczas aktywacji tarcz germanowych [37].

Izotop	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	I_γ [%]	Rodzaj rozpadu		Produkt rozpadu
^{72}Se	8.4 d	45.89	57.2	EC	100 %	^{72}As
^{73g}Se	7.15 h	67.07	70.0	EC+ β^+	100 %	^{73}As
		361.20	97.0			
		865.09	0.504			
^{73m}Se	39.8 min	67.07	2.60	EC+ β^+	27.4 %	^{73}As
		84.0	2.03			
		25.71	0.013	IT	72.6 %	^{73g}Se
^{45}Se	119.78 d	121.11	17.20	EC	100 %	^{75}As
		136.00	58.50			
		264.658	58.90			
		279.542	25.02			
^{70}As	52.6 min	595.11	18.8	EC+ β^+	100 %	^{70}Ge
		668.21	22.1			
		743.62	22.1			
		905.61	11.2			
		1039.49	82.0			
		1113.60	20.6			
^{72}As	26 h	629.92	8.07	EC+ β^+	100 %	^{72}Ge
		833.99	81.00			
		894.26	0.79			
		1050.75	1.00			
		1215.14	0.212			
		1230.82	0.072			
		1464.00	1.13			
		1710.90	0.253			
^{74}As	17.77 d	595.83	59.0	EC+ β^+	66 %	^{74}Ge
		634.78	15.40	β^-	34 %	^{74}Se
^{76}As	1.0942 d	559.10	45.0	β^-	100 %	^{76}Se
		657.05	6.2			
		1216.08	3.42			
^{77}As	38.83 h	239.01	1.59	β^-	100 %	^{77}Se
^{78}As	90.7 min	613.80	54.0	β^-	100 %	^{78}Se
		694.90	16.7			
		1240.30	5.9			
		1308.70	13.0			

Na rys. 5.45 przedstawiono najważniejsze przekroje czynne produkcji radioizotopów selenu i arsenu powstałych w reakcjach na stabilnych izotopach germanu.

W Dodatku tej pracy doktorskiej zamieszczono wszystkie niezbędne do dalszej analizy przekroje czynne produkcji radioizotopów Se i As, uzyskane z obliczeń programem EMPIRE, przy użyciu standardowych parametrów [20].



Rysunek 5.45 Przekroje czynne na produkcję radioizotopów Se i As podczas aktywacji stabilnych izotopów germanu wiązką cząstek alfa, dane uzyskane z programu EMPIRE.

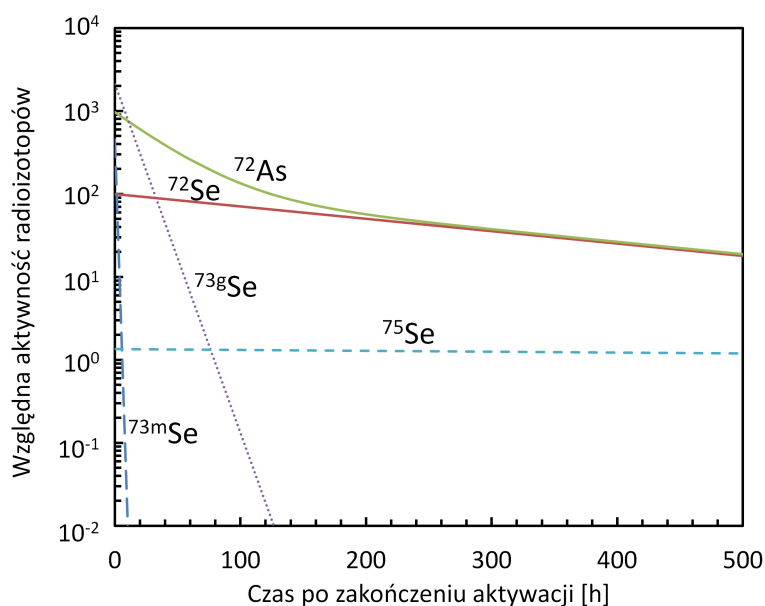
W tarczy wykonanej z naturalnego germanu znajduje się pięć jego stabilnych izotopów (Tabela 5.21). Na każdym z nich w wyniku aktywacji wiązką cząstek alfa z cyklotronu może utworzyć się nowy izotop na drodze odpowiedniej reakcji. Izotopy selenu tworzone są głównie w reakcjach (α, xn) , natomiast izotopy arsenu głównie w reakcjach (α, p) i (α, xnp) . W tabeli 5.23 przedstawiono reakcje, w których produkowane są radioizotopy selenu powstałe podczas naświetlania wiązką cząstek alfa stabilnych izotopów germanu znajdujących się w naturalnych tarczach germanowych. Największymi zanieczyszczeniami radioizotopowymi produkowanymi podczas aktywacji tarczy, istotnymi dla medycyny nuklearnej, są radioizotopy selenu. Większość z nich nie stanowi poważnego zagrożeniem dla pacjenta, ponieważ są to izotopy stabilne (^{74}Se , ^{76}Se , ^{77g}Se , ^{78}Se) lub charakteryzujące się bardzo krótkimi (^{71}Se , ^{77m}Se , ^{77m}Se), lub bardzo długimi (^{79}Se) czasami półzaniku (Tabela 5.23).

Zależność względnych aktywności radioizotopów Se, będących zanieczyszczeniami radioizotopowymi ^{72}Se w funkcji czasu, po zakończeniu 12 godzinnej aktywacji tarczy $^{nat}\text{GeO}_2$, o grubości $160\ \mu\text{m}$, wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16\ \text{MeV}$ przedstawiono na rys. 5.46. Aktywności produkowanych radioizotopów zostały znormalizowane do aktywności selenu ^{72}Se (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB). Na rysunku dodatkowo zaznaczono zmianę aktywności radioizotopu ^{72}As .

Największym zanieczyszczeniem radioizotopowym ^{72}Se produkowanym dla badanej tarczy jest $^{73g,m}\text{Se}$. Względna aktywność stanu podstawowego ^{73g}Se w chwili zakończenia aktywacji tarczy wynosi ok. 2100, natomiast stanu metastabilnego ^{73m}Se ok. 460, w stosunku do aktywności ^{72}Se (dla którego przyjęto wartość równą 100

Tabela 5.23 Reakcje zachodzące na stabilnych izotopach germanu podczas aktywacji tarcz germanowych wiązką cząstek alfa.

Izotop	$T_{1/2}$	Reakcja	Próg reakcji [MeV]
^{71}Se	4.74 min	$^{70}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{71}\text{Se}$	30.53
^{72}Se	8.4 d	$^{70}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{72}\text{Se}$	17.32
$^{73g,m}\text{Se}$	^{73g}Se 7.15 h	$^{70}\text{Ge}(\alpha, n)^{73g,m}\text{Se}$	8.46
	^{73m}Se 39.8 min	$^{72}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{73g,m}\text{Se}$	27.61
^{74}Se	stabilny	$^{72}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{74}\text{Se}$	14.87
		$^{73}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{74}\text{Se}$	22.01
^{75}Se	119.78 d	$^{72}\text{Ge}(\alpha, n)^{75}\text{Se}$	6.40
		$^{73}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{75}\text{Se}$	13.55
		$^{74}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{75}\text{Se}$	24.29
^{76}Se	stabilny	$^{73}\text{Ge}(\alpha, n)^{76}\text{Se}$	1.78
		$^{74}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{76}\text{Se}$	12.53
$^{77g,m}\text{Se}$	^{77g}Se stabilny	$^{74}\text{Ge}(\alpha, n)^{77g,m}\text{Se}$	4.71
	^{77m}Se 17.36 s	$^{76}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{77g,m}\text{Se}$	21.47
^{78}Se	stabilny	$^{76}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{78}\text{Se}$	10.42
$^{79g,m}\text{Se}$	^{79g}Se $1.13 \cdot 10^6$ lat	$^{76}\text{Ge}(\alpha, n)^{79g,m}\text{Se}$	3.09
	^{79m}Se 3.92 min		



Rysunek 5.46 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów seleniu i arsenu powstałych w reakcjach z izotopami tarczy $^{nat}\text{GeO}_2$, aktywowanej 12 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16$ MeV. Aktywności radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{72}Se .

w chwili EOB) (Rys. 5.46, Tabela 5.24). Radioizotop ten produkowany jest w reakcji na dwóch stabilnych izotopach germanu: $^{70}\text{Ge}(\alpha, n)^{73g,m}\text{Se}$ oraz $^{72}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{73g,m}\text{Se}$. Zmniejszenie udziału produkcji $^{73g,m}\text{Se}$ możliwe jest przez zmniejszenie grubości tar-

czy, co spowoduje, że energia wiązki cząstek alfa na „wyjściu” z tarczy germanowej będzie większa (Rys. 5.45). Jednocześnie spowoduje to zmniejszenie wydajności produkcji ^{72}Se . Kolejnym znaczącym zanieczyszczeniem jest ^{75}Se , który jest groźniejszy w porównaniu z $^{73g,m}\text{Se}$, ponieważ jego czas półżycia jest dużo większy i wynosi $T_{1/2} = 119.78\text{ d}$. W związku z tym jego aktywność nie ulega tak szybkiemu spadkowi w funkcji czasu po zakończeniu aktywacji tarczy jak dla $^{73g,m}\text{Se}$. Względna aktywność ^{75}Se w chwili zakończenia bombardowania tarczy wiązką cząstek alfa wynosi 1.35, a po czasie 202 h (równym czasowi połowicznego zaniku ^{72}Se) 1.29, w stosunku do aktywności ^{72}Se (Rys. 5.46, Tabela 5.24). Radioizotop ^{75}Se powstaje w trzech kanałach reakcji, odpowiednio na izotopach germanu ^{72}Ge , ^{73}Ge i ^{74}Ge (Tabela 5.23). Zmniejszenie udziału produkcji ^{75}Se możliwe jest przez zastosowanie tarcz wysokowzbogaconych. Oprócz produkcji $^{73g,m}\text{Se}$ i ^{75}Se powstają także ^{77m}Se w reakcji $^{76}\text{Ge}(\alpha, 3n)^{77m}\text{Se}$ oraz ^{79m}Se w reakcji $^{76}\text{Ge}(\alpha, n)^{79m}\text{Se}$. Ich względne aktywności w chwili zakończenia aktywacji tarczy są stosunkowo duże, ale ich czasy półżycia są na tyle krótkie (Tabela 5.23), że ulegają bardzo szybkiemu rozpadowi i nie będą wpływały na dodatkową dawkę jaką otrzyma pacjent w czasie badania. Względna aktywność ^{77m}Se w chwili zakończenia aktywacji tarczy wynosi 391 (Tabela 5.24), a po upływie 5 min po EOB jedynie 0.0025, w stosunku do aktywności ^{72}Se . W przypadku ^{79m}Se jego względna aktywność w stosunku do ^{72}Se wynosi 6.5 po zakończeniu aktywacji (Tabela 5.24), natomiast po czasie 1 h wynosi zaledwie $1.6 \cdot 10^{-4}$. Względna aktywność długożyciowego ^{79g}Se w chwili zakończenia aktywacji tarczy germanowej oraz w czasie po jej zakończeniu utrzymuje się na stałym poziomie ok. $1.9 \cdot 10^{-7}$, w stosunku do aktywności ^{72}Se (Tabela 5.24). Dla badanego zakresu energetycznego radioizotop ^{71}Se nie jest produkowany.

Tabela 5.24 Porównanie względnych aktywności (w chwili zakończenia aktywacji tarczy EOB) radioizotopów Se, powstałych podczas naświetlania naturalnych oraz wysokowzbogaconych tarcz GeO_2 , wiązką cząstek alfa o dwóch energiach. Aktywności produkowanych radioizotopów znormalizowano do aktywności ^{72}Se .

Izotop	29 → 16 MeV <i>nat</i> GeO_2	29 → 16 MeV $^{70}\text{GeO}_2$ 95.3 %	29 → 22 MeV $^{70}\text{GeO}_2$ 95.3 %
^{72}Se	100	100	100*
^{73m}Se	457±15	457±15	93.5*
^{73g}Se	2104±120	2104±120	670*
^{75}Se	1.35±0.15	0.37*	0.095*
$^{77m}\text{Se}^*$	391*	1.23*	1.52*
$^{79m}\text{Se}^*$	6.5*	0.09*	0.01*
$^{79g}\text{Se}^*$	$1.9 \cdot 10^{-7}$ *	$2.6 \cdot 10^{-9}$ *	$4.4 \cdot 10^{-10}$ *

*zanieczyszczenia radioizotopowe wyznaczone przy użyciu przekrojów czynnych z programu EMPIRE

Zastosowanie wysokowzbogaconych tarcz germanowych $^{70}\text{GeO}_2$, o dostępnym na rynku wzbogaceniu 95.3 %, pozwoli na zmniejszenie długożyciowego zanieczyszczenia radioizotopem ^{75}Se o 3.6 razy, ^{77m}Se o ponad 300 razy oraz ^{79g}Se o ponad 70 razy (Tabela 5.24). Dodatkowe zastosowanie cieńszych wysokowzbogaconych tarcz $^{70}\text{GeO}_2$,

aktywowanych wiązkami cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 22$ MeV spowoduje zmniejszenie zanieczyszczeń radioizotopami ^{73m}Se o ok. 5 razy i ^{73g}Se o 3 razy, w chwili zakończenia aktywacji tarczy (Tabela 5.24). Radioizotop ^{73}Se produkowany jest w reakcji (α, n) na izotopie ^{70}Ge . Czasy półzaniku dwóch stanów radioizotopu ^{73}Se są małe, w porównaniu z ^{72}Se , stąd względna aktywność ^{73g}Se , w stosunku do ^{72}Se , po czasie 48 h od zakończenia aktywacji tarczy będzie wynosić poniżej 6, a ^{73m}Se zaledwie 0.17. Dodatkowo zmniejszeniu ulegną pozostałe zanieczyszczenia, oprócz ^{77m}Se (Tabela 5.24). Jednak czas półzaniku ^{77m}Se jest na tyle mały ($T_{1/2} = 17.36$ s), że nie wpłynie na czystość radiofarmaceutyka (Tabela 5.24). Zastosowanie cieńszych tarcz spowoduje również zmniejszenie wydajności produkcji radioizotopów ^{72}Se oraz ^{72}As . Zanieczyszczenia radioizotopowe, które nie były widoczne w widmach promieniowania gamma oraz zanieczyszczenia dla energii wiązki cząstek alfa $29 \rightarrow 22$ MeV obliczono na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE [20].

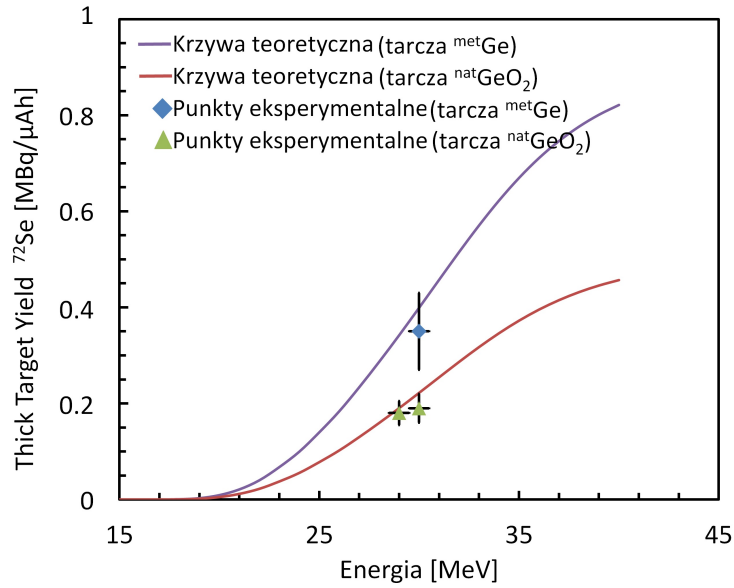
Na podstawie uzyskanych aktywności produkowanych radioizotopów dokonano obliczeń wydajności produkcji TTY ^{72}Se i ^{72}As wytwarzanych w reakcjach z izotopami grubych tarcz germanowych: $^{nat}\text{GeO}_2$ oraz ^{met}Ge (Tabela 5.25). Dla energii wiązki cząstek alfa równej 30 MeV wydajność produkcji TTY ^{72}Se dla tarczy ^{met}Ge wynosi 0.35 [$\text{MBq}/\mu\text{Ah}$] i jest prawie dwa razy większa w porównaniu z produkcją tego izotopu podczas aktywacji tarczy $^{nat}\text{GeO}_2$. Zastosowanie wysokowzbożonej metalicznej tarczy ^{70}Ge (95.3 %), pozwoli na zwiększenie wydajności produkcji TTY ^{72}Se i ^{72}As ponad 4.5 krotnie. Dla takich tarcz również zanieczyszczenia radioizotopowe będą mniejsze.

Tabela 5.25 Wartości TTY oraz SY radioizotopu ^{72}Se i ^{72}As , produkowanych w reakcjach z izotopami tarcz germanowych.

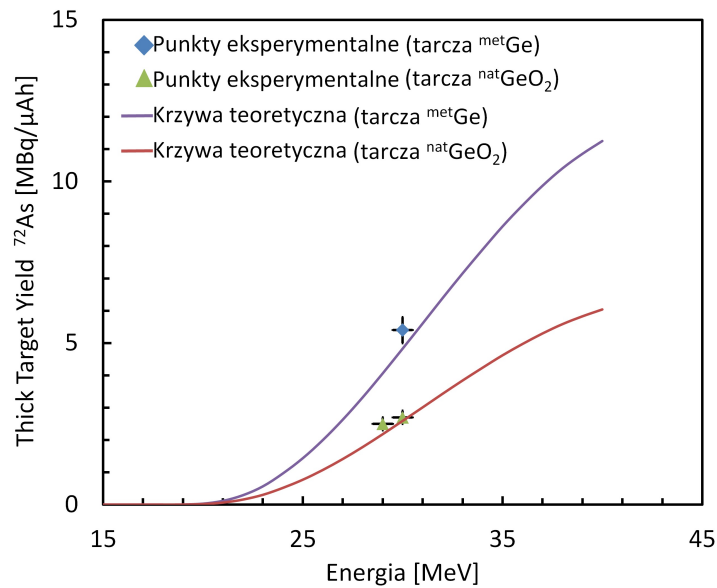
Izotop	Forma chemiczna tarczy	Energia wiązki cz. α [MeV]	TTY [$\text{MBq}/\mu\text{Ah}$]	SY [$\text{MBq}/\mu\text{A}$]	Uwagi*
^{72}Se	$^{nat}\text{GeO}_2$	$30 \rightarrow 0$	0.19 ± 0.03	55 ± 9	M
	$^{nat}\text{GeO}_2$	$29 \rightarrow 16$	0.18 ± 0.03	52 ± 7	M
	$^{nat}\text{GeO}_2$ 95.3 %	$29 \rightarrow 16$	0.84 ± 0.14	245 ± 41	E
	^{met}Ge	$30 \rightarrow 0$	0.35 ± 0.08	102 ± 23	M
	^{70}Ge 95.3 %	$30 \rightarrow 0$	1.6 ± 0.4	477 ± 108	E
^{72}As	$^{nat}\text{GeO}_2$	$30 \rightarrow 0$	2.7 ± 0.2	101 ± 8	M
	$^{nat}\text{GeO}_2$	$29 \rightarrow 16$	2.5 ± 0.2	94 ± 7	M
	$^{nat}\text{GeO}_2$ 95.3 %	$29 \rightarrow 16$	11.7 ± 0.9	439 ± 35	E
	^{met}Ge	$30 \rightarrow 0$	5.4 ± 0.4	203 ± 15	M
	^{70}Ge 95.3 %	$30 \rightarrow 0$	25 ± 2	950 ± 70	E

*M–pomiar, E–oszacowanie

Na rys. 5.47 i 5.48 porównano eksperymentalne wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{72}Se oraz ^{72}As z przewidywaniami teoretycznymi. Radioizotopy te produkowane były podczas aktywacji wiązką cząstek alfa grubych naturalnych tarcz ^{met}Ge oraz $^{nat}\text{GeO}_2$. Wyznaczone eksperymentalne wydajności produkcji TTY ^{72}Se i ^{72}As są w dobrej zgodności z przewidywaniami teoretycznymi.



Rysunek 5.47 Porównanie otrzymanych wyników eksperymentalnych z teoretycznymi przewidywaniami wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{72}Se , wytwarzanego w reakcjach z izotopami grubych tarcz $^{nat}\text{GeO}_2$ i ^{met}Ge . Krzywe teoretyczne uzyskano na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE oraz przy użyciu wartości stopping power z programu SRIM.



Rysunek 5.48 Porównanie otrzymanych wyników eksperymentalnych z teoretycznymi przewidywaniami wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{72}As , wytwarzanego w reakcjach z izotopami grubych tarcz $^{nat}\text{GeO}_2$ i ^{met}Ge . Krzywe teoretyczne uzyskano na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE oraz przy użyciu wartości stopping power z programu SRIM.

5.4.4 Dyskusja wyników aktywacji tarcz germanowych

Aktywując tarcze wykonane z ^{met}Ge wiązką cząstek alfa, wydajność produkcji TTY ^{72}Se jest wyższa, w porównaniu z wydajnością TTY otrzymaną przy aktywacji tarcz wykonanych z $^{nat}CaCO_3$. Dodatkowe wzbogacenie materiału tarczowego o izotop, na którym zachodzi produkcja ^{72}Se , spowoduje również wzrost wydajności produkcji. Naświetlając tarcze wykonane z $^{nat}GeO_2$, wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 16$ MeV i prądzie wiązki $25 \mu A$, przez 12 h można uzyskać radioizotop ^{72}Se o aktywności 53 MBq, w chwili zakończenia aktywacji (w generatorze $^{72}Se/^{72}As$). Zakładając 100 % wydajność chemicznej ekstrakcji, po 3 dniach od zakończenia aktywacji tarczy aktywność ^{72}As w generatorze wynosić będzie 38.5 MBq, a po 15 dniach od zakończenia aktywacji 17.6 MBq. Głównym zanieczyszczeniem radioizotopowym ^{72}Se , powstającym podczas aktywacji tarczy germanowej jest $^{73g,m}Se$, produkowany na tym samym izotopie co ^{72}Se . Zmniejszenie tych zanieczyszczeń możliwe jest przez zmniejszenie grubości tarcz. Spowoduje to zawężenie zakresu energetycznego, w którym zachodzi produkcja tego radioizotopu (energia wiązki cząstek alfa na wyjściu z tarczy wynosi 22 MeV). Wówczas wydajność produkcji TTY ^{72}Se nieznacznie spada do $0.17 MBq/\mu Ah$, ale produkowane zanieczyszczenia są dużo mniejsze. Zastosowanie wysokowzbogaconych tarcz $^{70}GeO_2$ jeszcze bardziej obniży produkcję zanieczyszczeń (Tabela 5.24). Aktywując tarcze $^{70}GeO_2$, o wzbogaceniu 95.3 %, przez 12 h, wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 22$ MeV i prądzie wiązki $25 \mu A$, można otrzymać radioizotop ^{72}Se o aktywności równej 233 MBq, w chwili zakończenia naświetlania (EOB). Zakładając 100 % wydajność chemicznej ekstrakcji, po 3 dniach od zakończenia aktywacji tarczy aktywność ^{72}As wytworzonego w generatorze $^{72}Se/^{72}As$ wynosić będzie 170 MBq, a po 15 dniach od zakończenia aktywacji 78 MBq. Wyniki produkcji ^{72}Se prezentują się bardzo obiecująco i dowodzą, że można stworzyć bardzo wydajny generator $^{72}Se/^{72}As$, przy aktywacji tarcz germanowych wiązką cząstek alfa z cyklotronów. Chemicy z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie stworzyli i opanowali metodę sprawnego wydzielania ^{72}Se z tarcz germanowych, w wyniku której końcowy produkt charakteryzuje się dużą czystością chemiczną [172, 179]. W celu produkcji jeszcze większych ilości ^{72}Se z większą wydajnością można by zastosować wysokowzbogacone metaliczne tarcze germanowe. Taki materiał dostępny jest na rynku w postaci proszku, z którego można by wyprodukować pastylki w wyniku prasowania materiału. Jednak proszek ^{met}Ge jest dość twardym materiałem i trudnym do obróbki chemicznej. Opracowanie metody produkcji takich tarcz wymaga dalszych badań.

Rozdział 6

Kontrola jakości próbki aktywności ^{225}Ac

Radioizotop ^{225}Ac jest emitерem cząstek alfa z powodzeniem wykorzystywanym w Celowanej Terapii Cząstkami Alfa (TAT–Targetet Alpha Therapy). Cząstki alfa są idealnymi kandydatami do leczenia małych nowotworów, z powodu wysokiego liniowego przekazu energii i niewielkiego zasięgu podczas penetracji w tkankach.

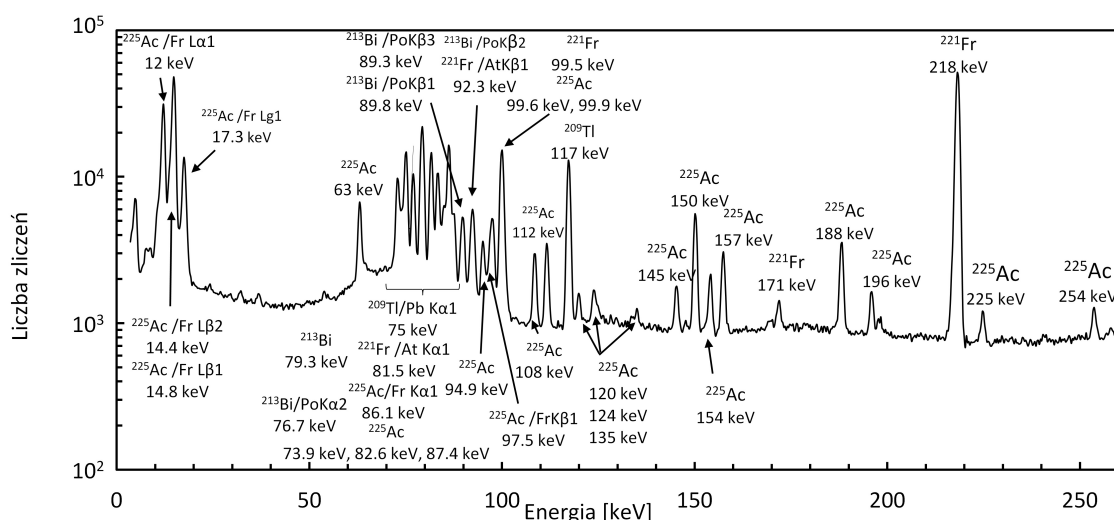
Kontrola jakości ^{225}Ac została przeprowadzona w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego. Radioizotop ^{225}Ac pochodził ze źródła ^{229}Th , które zostało przywiezione z Instytutu Pierwiastków Transuranowych w Karlsruhe w Niemczech (European Commission, Joint Research Centre, Institute for Transuranium Elements) do Zakładu Medycyny Nuklearnej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierowanego przez prof. Leszka Królickiego. Radioizotop ^{229}Th charakteryzujący się czasem półzaniku wynoszącym 7340 lat. Został pozyskany z rozpadu ^{233}U ($T_{1/2} = 159.2 \cdot 10^2$ lat), na drodze radiochemicznej ekstrakcji [180, 181]. Izotop ^{225}Ac ze względu na emitowane promieniowanie α stosowany jest w leczeniu glejaków mózgu. Radiofarmaceutyk zawierający ^{225}Ac aplikowano do łoża pooperacyjnej, po chirurgicznym wycięciu guza mózgu. Próbka do przeprowadzenia kontroli jakości została dostarczona w postaci papierka, na którym nakropiony był stosowany radiofarmaceutyk (Rys. 6.1).



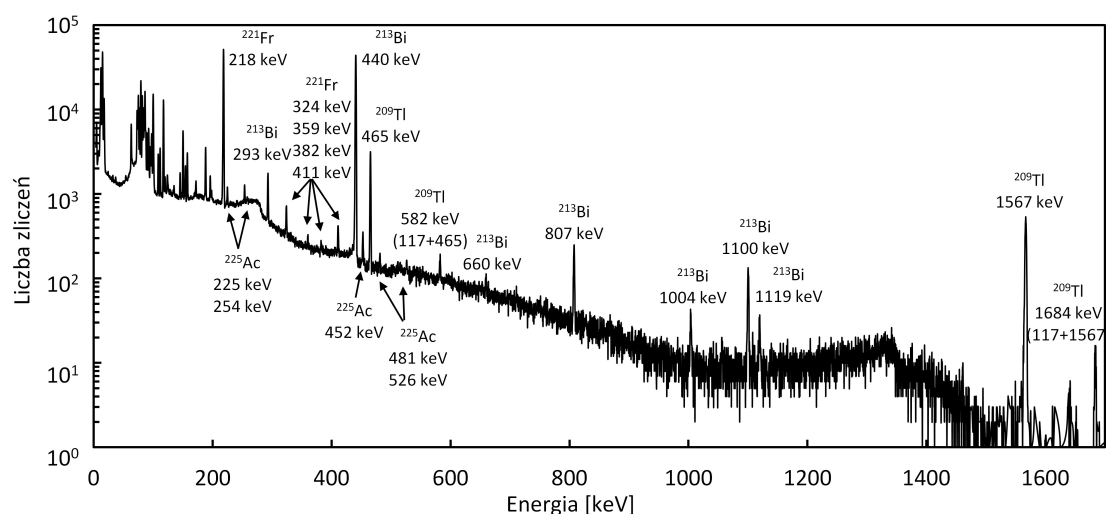
Rysunek 6.1 Próbka radiofarmaceutyka poddana kontroli jakości.

Widma promieniowania gamma emitowanego przez analizowaną próbkę zebrano za pomocą detektora germanowego wysokiej czystości HPGe, charakteryzującego się wydajnością 20 %. Podczas zbierania widm promieniowania gamma próbka znajdowała się w odległości 4 cm od okienka detektora HPGe. Dodatkowo próbka wraz z okienkiem detektora znajdowała się w osłonie ołowianej (niskotłowej). W widmach promieniowania gamma zidentyfikowano wszystkie linie energetyczne pochodzące z rozpadu ^{225}Ac , radioizotopów produkowanych na ścieżce rozpadu ^{225}Ac oraz naturalnego tła.

Na rys. 6.2 i 6.3 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania gamma próbki aktynu, zebrane 6.33 h od czasu sporządzenia radiofarmaceutyka. Czas zbierania widma wyniósł 0.47 h.



Rysunek 6.2 Widmo promieniowania gamma dla próbki ^{225}Ac pochodzącego ze źródła ^{229}Th . Widmo zebrano 6.33 h od czasu przygotowaniu próbki. Czas zbierania widma wynosi 0.47 h. Zakres energii 0-260 keV.

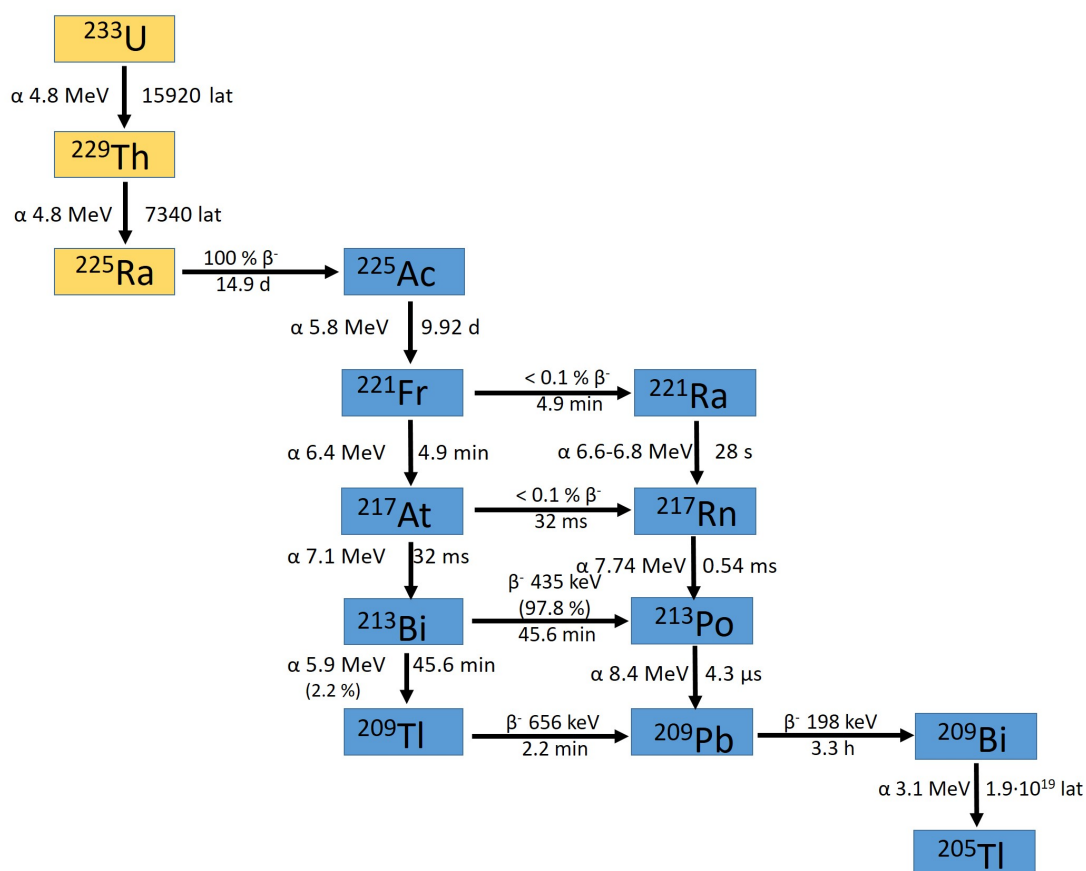


Rysunek 6.3 Widmo promieniowania gamma dla próbki ^{225}Ac pochodzącego ze źródła ^{229}Th . Widmo zebrano 6.33 h od czasu przygotowaniu próbki. Czas zbierania widma wynosi 0.47 h. Zakres energii 0-1700 keV.

W widmach promieniowania gamma zidentyfikowano radioizotopy powstające na ścieżce rozpadu ^{225}Ac , między innymi: ^{221}Fr , ^{213}Bi oraz ^{209}Tl . Radioizotop ^{221}Fr charakteryzujący się czasem półżycia 4.9 min, powstaje bezpośrednio z rozpadu ^{225}Ac przez emisję cząstek alfa o energii 5.8 MeV. Stany energetyczne ^{217}At powstałego z rozpadu ^{221}Fr przez emisję cząstek alfa o energii 6.4 MeV nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma, ze względu na zbyt krótki czas półżycia.

^{217}At , wynoszący 32 ms. Kolejnym zidentyfikowanym radioizotopem był ^{213}Bi , charakteryzujący się czasem półżycia wynoszącym 45.6 min, powstający na drodze rozpadu ^{217}At przez emisję cząstek alfa o energii 7.1 MeV. Radioizotop ^{213}Bi rozpada się do ^{209}Tl o czasie półżycia wynoszącym 2.2 min, przez emisję cząstek alfa o energii 5.9 MeV (2.2 %) oraz do ^{213}Po (97.8 %) przez rozpad β^- .

Pozostałe izotopy powstające z rozpadu ^{225}Ac nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma są to: ^{221}Ra , ^{217}At , ^{217}Rn oraz ^{213}Po . Radioizotopy ^{221}Ra i ^{217}Rn nie zostały zidentyfikowane ze względu na bardzo krótki czas półżycia oraz niewielki udział procentowy poniżej 0.1 %. ^{209}Bi nie został zidentyfikowany ze względu na długi czas półżycia, wynoszący $1.9 \cdot 10^{19}$ lat, natomiast ^{205}Tl jest izotopem stabilnym. Radioizotop ^{209}Pb , o czasie półżycia 3.3 h, rozpada się przez emisję cząstek beta o energii 198 keV i nie emituje kwantów promieniowania γ . Schemat rozpadu ^{225}Ac pochodzącego ze źródła ^{233}Th został przedstawiony na rys. 6.4.



Rysunek 6.4 Schemat rozpadu ^{233}U [182, 183].

Po zebraniu widm promieniowania gamma emitowanego z próbki aktynu, wyznaczono aktywności zidentyfikowanych radioizotopów. Aktywności wyznaczono z kliku linii energetycznych gamma, które charakteryzowały się stosunkowo dużą intensywnością oraz nie nakładały się na inne linie (Tabela 6.1). W celu wyznaczenia aktywności początkowej ^{209}Tl , powstającego z rozpadu ^{213}Bi , uwzględniono rozpad przez emisję cząstek alfa zachodzący w 2.20 ± 0.13 %. ^{209}Tl emituje 3 linie promieniowania gamma z dość wysokimi intensywnościami (Tabela 6.1). Na zebranych widmach promieniowania gamma widoczne są również linie energetyczne powstałe z sumowania

tych trzech podstawowych. Zatem, aby wyznaczyć aktywność ^{209}Tl na podstawie tych linii, należało wyznaczyć liczbę zliczeń w danej linii energetycznej.

Tabela 6.1 Parametry rozpadów jądrowych radioizotopów zidentyfikowanych w analizowanej próbce aktynu [37].

Izotop	E_γ [keV]	I_γ [%]
^{225}Ac	62.95	0.447
	111.54	0.317
	145.17	0.146
	153.92	0.187
	157.26	0.36
	188.00	0.54
	195.78	0.163
	253.54	0.123
	452.4	0.118
^{221}Fr	218.19	11.6
	359.1	0.037
	381.8	0.037
	410.7	0.14
^{213}Bi	292.8	0.429
	440.00	26.1
	807.00	0.292
	1003.57	0.053
	1100	0.29
	1119.4	0.062
^{209}Tl	117.21	84.3
	465.13	96.9
	1567.09	99.8

Liczba zliczeń w linii energetycznej 582 keV, pochodzącej z sumowania linii 117 keV i 465 keV wynosi:

$$N_{582} = N_{117} \cdot \varepsilon_{465} \quad (6.1)$$

Liczba zliczeń w linii energetycznej 1684 keV, pochodzącej z sumowania linii 117 keV i 1568 keV wynosi:

$$N_{1684} = N_{117} \cdot \varepsilon_{1568} \quad (6.2)$$

Liczba zliczeń w linii energetycznej 2023 keV, pochodzącej z sumowania linii 465 keV i 1568 keV wynosi:

$$N_{2023} = N_{465} \cdot \varepsilon_{1568} \quad (6.3)$$

gdzie:

N_E – całkowita liczba zliczeń w analizowanej linii energetycznej E,

ε_E – wydajność detektora dla energii E.

W tabeli 6.2 przedstawiono wyznaczone aktywności radioizotopu aktynu oraz radioizotopów powstałych na ścieżce jego rozpadu, które zidentyfikowano w wid-

mach promieniowania gamma. Przedstawione w tabeli wartości to średnie aktywności w chwili pomiaru, wyznaczone z linii energetycznych promieniowania gamma przedstawionych w tabeli 6.1.

Tabela 6.2 Aktywności radioizotopów w analizowanej próbce radiofarmaceutyka w funkcji czasu.

	t=6.33 h	t=6.82 h	t=8.46 h
	$\Delta t=0.47$ h	$\Delta t=1.60$ h	$\Delta t=3.86$ h
Izotop	A(t)_{śr.}[kBq]	A(t)_{śr.}[kBq]	A(t)_{śr.}[kBq]
²²⁵ Ac	45.9±0.8	44.9±0.5	44.1±0.3
²²¹ Fr	44.6±1.5	44.3±1.0	44.0±0.5
²¹³ Bi	45.0±1.7	43.7±1.0	43.5±0.8
²⁰⁹ Tl	44.6±2.9	42.5±2.7	41.8±2.7
	t=104.5	t=129.8	t=363.7
	$\Delta t=24.2$ h	$\Delta t=46.5$ h	$\Delta t=6.5$ h
Izotop	A(t)_{śr.}[kBq]	A(t)_{śr.}[kBq]	A(t)_{śr.}[kBq]
²²⁵ Ac	34.8±0.2	32.7±0.1	17.3±0.2
²²¹ Fr	34.4±0.3	32.4±0.2	17.5±0.3
²¹³ Bi	34.0±0.4	32.0±0.3	17.1±0.4
²⁰⁹ Tl	33.3±2.1	30.5±1.9	16.6±1.1

Po pewnym czasie w próbce radiofarmaceutyka zawierającego ²²⁵Ac powinna zająć równowaga promieniotwórcza. Korzystając z równowagi promieniotwórczej oszacowano udział aktywności poszczególnych izotopów w próbce. Tabela 6.3 przedstawia względną aktywność radioizotopów w analizowanej próbce radiofarmaceutyka, w którym izotopem promieniotwórczym był ²²⁵Ac (dla którego przyjęto wartość 100 w kolejnych przeprowadzanych pomiarach).

Tabela 6.3 Względna aktywność radioizotopów w analizowanej próbce radiofarmaceutyka w funkcji czasu.

	t=6.33 h	t=6.82 h	t=8.46 h
	$\Delta t=0.47$ h	$\Delta t=1.60$ h	$\Delta t=3.86$ h
²²⁵ Ac	100±1.7	100±1.1	100±0.7
²²¹ Fr	97.1±3.3	98.6±2.2	99.8±1.1
²¹³ Bi	98.0±3.7	97.3±2.3	98.6±1.8
²⁰⁹ Tl	97.2±6.5	94.7±6.4	94.8±6.6
	t=104.5	t=129.8	t=363.7
	$\Delta t=24.2$ h	$\Delta t=46.5$ h	$\Delta t=6.5$ h
²²⁵ Ac	100±0.4	100±0.3	100±0.8
²²¹ Fr	98.9±0.7	99.1±0.6	98.3±1.7
²¹³ Bi	97.7±1.2	97.9±0.9	97.8±2.2
²⁰⁹ Tl	95.7±6.3	93.3±6.3	95.9±6.6

W tabelach 6.2 i 6.3: t – oznacza czas jaki upłynął pomiędzy czasem przygotowania

próbki, a czasem rozpoczęcia zbierania widma, natomiast Δt – oznacza czas zbierania widma promieniowania gamma.

Na podstawie zebranych widm promieniowania gamma próbki radiofarmaceutyka zawierającego radioizotop ^{225}Ac dokonano kontroli jakości. W widmach promieniowania gamma analizowanej próbki zidentyfikowano linie energetyczne pochodzące z rozpadu ^{225}Ac oraz radioizotopów powstałych na ścieżce jego rozpadu. W widmach promieniowania gamma nie zostały zidentyfikowane inne linie energetyczne pochodzące od niepożądanych radioizotopów. Na podstawie zebranych widm wyznaczono aktywności radioizotopów w funkcji czasu oraz obliczono względne aktywności tych radioizotopów. W analizowanej próbce zaszła równowaga promieniotwórcza.

Rozdział 7

Podsumowanie i wnioski

W przeprowadzonych eksperymentach dotyczących produkcji radioizotopów medycznych naświetlono kilkadziesiąt tarcz przy użyciu wiązek cząstek alfa i protonów z cyklotronów warszawskich o niskim prądzie. Niniejsza praca doktorska koncentrowała się na produkcji radioizotopów: ^{211}At , ^{43}Sc , ^{47}Sc (Dodatek), ^{99m}Tc oraz produkcji generatorów *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ i $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$. W celu wyznaczenia optymalnych parametrów aktywacji tarcz przebadano różne materiały tarczowe o grubościach odpowiadających badanym zakresom energetycznym. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów wyznaczono wydajności produkcji TTY, TY i SY badanych radioizotopów oraz zanieczyszczenia radioizotopowe powstające podczas aktywacji tarcz. Przeprowadzono dodatkowo szereg obliczeń teoretyczno-modelowych pozwalających na dodatkowe oszacowanie zanieczyszczeń radioizotopowych, które nie zostały zidentyfikowane w widmach promieniowania gamma aktywowanych tarcz. W tym celu wykorzystano programy komputerowe EMPIRE, TALYS, SRIM. Ponieważ nie zawsze dostępne były tarcze o odpowiednim wzbogaceniu, zaproponowano odpowiednie rozwiązania, pozwalające na otrzymanie interesującego radioizotopu o mniejszym udziale zanieczyszczeń. Otrzymane wyniki zostały porównane z dostępnymi danymi literaturowymi. Oceniono przydatność produkcji badanych radioizotopów oraz możliwości wykorzystania w medycynie nuklearnej. Uwzględniając dostępność cyklotronów medycznych na świecie oraz wiązki i prądy jakimi dysponują, oceniono praktyczne zastosowanie i opłacalność cyklotronowej produkcji omawianych radioizotopów medycznych. Najważniejsze wnioski z wyników uzyskanych w przeprowadzonych eksperymentach zostały przedstawione poniżej.

- Do produkcji radioizotopu ^{211}At optymalna energia wiązki cząstek alfa wynosi $29 \rightarrow 21$ MeV. Dla tej energii wydajność produkcji TTY radioizotopu ^{211}At wynosi $36.8 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$. Oznacza to, że aktywując tarcze bizmutowe przez 7 h wiązką cząstek alfa o prądzie równym $25 \mu\text{A}$, można uzyskać ^{211}At o aktywności 4.7 GBq w chwili zakończenia aktywacji tarczy. Dla takich parametrów aktywacji tarczy otrzymane zanieczyszczenia radioizotopowe są niewielkie, stosunek aktywności radioizotopu $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$ jest na poziomie poniżej $1.6 \cdot 10^{-4}$.
- Radioizotop ^{43}Sc może być produkowany przy użyciu wiązek protonów, deuteronów oraz cząstek alfa aktywujących tarcze wapniowe. Produkcja ^{43}Sc w reakcji $^{40}\text{Ca}(\alpha, p)^{43}\text{Sc}$ jest bardzo opłacalna, ze względu na wysoką zawartość ^{40}Ca

w naturalnych tarczach wapniowych (ok. 97 %). Stosowanie takich tarcz pozwala zmniejszyć koszty produkcji ^{43}Sc , ze względu na łatwo dostępny i stosunkowo tani materiał tarczowy. Aktywując naturalne tarcze wykonane z węglanu wapnia $^{nat}\text{CaCO}_3$, wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV, można otrzymać wydajność produkcji TTY radioizotopu ^{43}Sc równą $84 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ oraz prawie trzy razy większą wydajność produkcji dla aktywacji tarcz wykonanych z metalicznego naturalnego wapnia ^{nat}Ca . Aktywując tarcze $^{nat}\text{CaCO}_3$ przez 4 h wiązką cząstek alfa o prądzie $25 \mu\text{A}$ można uzyskać radioizotop ^{43}Sc o aktywności ok. 6 GBq w chwili zakończenia aktywacji tarczy, przy zanieczyszczeniach na poziomie poniżej 0.07 %.

- Radioizotop ^{44}Sc można wytwarzać w podobny sposób jak ^{43}Sc . Jednak produkcja generatora *in vivo* $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ poprzez aktywację wysokowzbogaconych tarcz $^{42}\text{CaCO}_3$ wiązką cząstek alfa jest mniej opłacalna w porównaniu z produkcją tego generatora przy użyciu wiązek protonów czy deutronów. W każdym z tych przypadków należy zastosować tarcze wysokowzbogacone. Aktywność produkowanego ^{44m}Sc podczas aktywacji wysokowzbogacanej tarczy $^{44}\text{CaCO}_3$ przez 12 h, wiązką protonów o prądzie $350 \mu\text{A}$ jest ok. 30 razy większa (dla 24 h chłodzenia) w porównaniu z produkcją ^{44m}Sc podczas aktywacji $^{42}\text{CaCO}_3$ wiązką cząstek alfa z maksymalnym prądem wiązki wynoszącym $25 \mu\text{A}$ (i energią 29 MeV) z cyklotronu C30 XP firmy IBA.
- Cyklotronowa metoda produkcji radioizotopu ^{99m}Tc może zaspokoić niedobory w dostarczaniu tego radioizotopu, spowodowane zamykaniem reaktorów jądrowych, produkujących ^{99}Mo do generatorów $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Ze względu na dużą ilość zainstalowanych już cyklotronów medycznych na świecie dysponujących wiązkami protonów o energiach w zakresie 16–19 MeV, cyklotronowa produkcja ^{99m}Tc jest bardziej opłacalna niż reaktorowa i inne metody produkcji. Znaczne zwiększenie prądu wiązki z tych cyklotronów medycznych i opracowanie metod odprowadzenia ciepła z tarczy molibdenowej oraz mniejszy udział zanieczyszczeń w tym zakresie energii czyni tą metodę jeszcze bardziej atrakcyjną. Dla wyższych energii wiązki protonów (powyżej 19 MeV) podczas aktywacji tarczy molibdenowej otwierają się kolejne kanały reakcji jądrowych, produkując zanieczyszczenia. Głównymi zanieczyszczeniami dla wyższych energii wiązki są długożyciowe radioizotopy technetu, których aktywności są niewielkie, ale ilości produkowanych atomów stosunkowo duże. Ma to znaczący wpływ na obniżenie wydajności znakowania ligandu radioizotopem ^{99m}Tc podczas produkcji radiofarmaceutyka. Aktywując 6 h tarcze ^{100}Mo (99.815 %) wiązką protonów o energii $16 \rightarrow 8$ MeV i prądzie wiązki $500 \mu\text{A}$ można otrzymać ^{99m}Tc o aktywności 0.9 TBq w chwili EOB. Aktywując te same tarcze wiązką protonów o energii $26 \rightarrow 8$ MeV i prądzie $400 \mu\text{A}$ można otrzymać ^{99m}Tc o aktywności 1.6 TBq.
- Produkcja generatora radioizotopowego $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ w wyniku aktywacji wysokowzbogaconych tarcz wykonanych z dwutlenku germanu $^{70}\text{GeO}_2$ (95.3 %) jest bardzo obiecująca. Podczas aktywacji tarcz $^{70}\text{GeO}_2$ produkowanymi zanieczyszczeniami radioizotopowymi są głównie radioizotopy krótkożyciowe (w porównaniu z ^{72}Se). Aktywność ^{72}Se po naświetleniu takich tarcz wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 22$ MeV i prądzie $25 \mu\text{A}$ przez 12 h wynosi 233 MBq w chwili zakończenia naświetlania. Przy 100 % wydajności wydzielania radioizotopu

^{72}Se z tarczy $^{70}\text{GeO}_2$ (95.3 %) aktywność radioizotopu pochodnego ^{72}As po 3 dniach po EOB wynosić będzie 170 MBq, a po 15 dniach 78 MBq.

- Kontrola jakości próbki znakowanej ^{225}Ac wykazała, że radiofarmaceutyk ten mógł zostać w bezpieczny sposób podany pacjentom w celu leczenia glejaków mózgu. W badanej próbce zidentyfikowano linie energetyczne pochodzące z rozpadu radioizotopu ^{225}Ac oraz pochodne z jego rozpadu. Nie zidentyfikowano innych radioizotopów będących zanieczyszczeniami.

W tabeli 7.1 zostały zebrane najważniejsze informacje o radioizotopach medycznych, których cyklotronowa produkcja była przedmiotem badań tej dysertacji.

Tabela 7.1 Zestawienie radioizotopów medycznych, których cyklotronowa produkcja i wyniki zostały omówione w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Izotop	Tarcza	Reakcja	Energia [MeV]	TTY [MBq/μAh]
²¹¹ At	^{nat} Bi	²⁰⁹ Bi(α, 2n) ²¹¹ At	α 29	36.8±5.8
⁷² Se	^{nat} GeO ₂	⁷⁰ Ge(α, 2n) ⁷² Se	α 30	0.19±0.03
	^{nat} Ge			0.35±0.08
⁷² As	^{nat} GeO ₂	⁷⁰ Ge(α, np + pn + d) ⁷² As		2.7±0.2
	^{nat} Ge			5.4±0.4
^{44g} Sc	⁴² CaCO ₃ (68 %)	⁴² Ca(α, np + pn + d) ^{44g} Sc	α 29	31±5
^{44m} Sc				3.3±0.6
⁴³ Sc	^{nat} CaCO ₃	⁴⁰ Ca(α, p) ⁴³ Sc i	α 20	84±4
	^{nat} Ca			210±30
	⁴⁰ CaCO ₃ (99.99 %)	⁴⁰ Ca(α, n) ⁴³ Ti → ⁴³ Sc		88±13
^{99m} Tc	¹⁰⁰ Mo (99.815 %)	¹⁰⁰ Mo(p, 2n) ^{99m} Tc	p 16	404±21
			p 26	910±30
⁹⁹ Mo		¹⁰⁰ Mo(p, pn + d) ⁹⁹ Mo	p 16	2.3±0.6
			p 26	31.5±4.2

Przedstawione wyniki produkcji badanych radioizotopów są bardzo obiecujące. Zanim zostaną wprowadzone do konkretnych zastosowań w medycynie nuklearnej (diagnozie, terapii) muszą przejść szereg badań i kontroli, które ostatecznie pozwolą na bezpieczne kliniczne badania. Oprócz zanieczyszczeń radioizotopowych jakie produkowane są podczas aktywacji tarczy, wytwarzane są także zanieczyszczenia związane z procesem wydzielania radioizotopu z tarczy oraz z procesem znakowania. Znajomość poziomu zanieczyszczeń decyduje o dopuszczeniu danego radiofarmaceutyka do dalszych badań klinicznych. Ostatecznie, o tym czy dany radioizotop z towarzyszącymi zanieczyszczeniami będzie mógł zostać podany pacjentowi, decydują normy i wytyczne Farmakopei Europejskiej, które są określone przez powołanych do tego ekspertów w tej dziedzinie. Mam nadzieję, że uzyskane i przedstawione w tej pracy doktorskiej wyniki eksperymentalne uzupełnione o szereg obliczeń teoretycznych zostaną wykorzystane oraz przyczynią się do rozwoju badań produkcji nowych radioizotopów dla medycyny nuklearnej.

Bibliografia

- [1] J.J. Pedroso de Lima, *Nuclear Medicine Physics Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, Series in Medical and Biomedical Engineering*, CRC Press, USA 2011
- [2] L. Dobrzyński, *Produkcja radionuklidów*, Wykłady akademickie, Warszawa 2013
- [3] J. Jastrzębski, *Radioactive nuclei for medical applications*, Acta Phys. Pol. B 43, 193, 2012
- [4] S. Nowak, K. Rudzki, E. Piętka, E. Czech, R. Dec, *Zarys medycyny nuklearnej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998
- [5] R. Mikołajczak, *Zastosowanie radioizotopów w diagnostyce i terapii*, Seminarium Zakładu Spektroskopii Jądrowej, Uniwersytet Warszawski, Warszawa 2009
- [6] D. Piciu, *Endokrynologia nuklearna, Radiofarmaceutyki*, Wydawnictwo Medyczne MediPage, wyd. 1, Warszawa 2015
- [7] A.A. Alharbi, A. Azzam, M. McCleskey, B. Roeder, A. Spiridon, E. Simmons, V.Z. Goldberg, A. Banu, L. Trache, R.E. Tribble, *Medical Radioisotopes Production: A Comprehensive Cross-Section Study for the Production of Mo and Tc Radioisotopes Via Proton Induced Nuclear Reactions on ^{nat}Mo* , Radioisotopes - Applications in Bio-Medical Science. 1, 2011
- [8] 54th IAEA General Conference 2010, Reports to the Conference, *Production and Supply of Molybdenum-99 - NTR2010 Supplement*, Vienna 2010
- [9] C.K. Ross, W.T. Diamond, *Predictions regarding the supply of ^{99}Mo and ^{99m}Tc when NRU ceases production in 2018*, Manuscript submitted to Physics in Canada, Canada 2015
- [10] International Atomic Energy Agency, *Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics And Production Methods*, Technical Report Series No. 468, Vienna 2009
- [11] J. Jastrzębski, J. Choiński, A. Jakubowski, M. Sitarz, A. Stolarz, K. Szkliniarz, A. Trzcńska, W. Zipper, *Production of and research on medical radioisotopes at the Heavy Ion Laboratory, University of Warsaw*, Radioth. Oncol. 118(1), S52, 2016
- [12] J. Choiński, *Radiopharmaceutical Production for PET Imaging in Poland*, Acta Phys. Pol. A 127, 1520, 2015

- [13] R. Ferdinand, P.E. Bernaudin, M. Di Giacomo, P. Bosland, G. Olry, Y. Gómez Martínez, *Status and challenges of SPIRAL2 SRF LINAC*, Proceedings of SRF 2013
- [14] Wniosek wstępny o dofinansowanie projektu w ramach programu badań stosowanych, NCBiR, grant ALTECH, ID:178744, Załącznik 1, Opis projektu, Warszawa 2012
- [15] G.L. Troyer, R.E. Schenter, *Medical isotope development and supply opportunities in the 21st century*, J. Radioanal. Nucl. Ch. 282, 243, 2009
- [16] International Atomic Energy Agency, *Nuclear Data For The Production Of Therapeutic Radionuclides*, Technical Reports Series No. 473, Vienna 2010
- [17] A. Sobiczewski, *Fizyka jądrowa*, Opracowanie popularne, Instytut Problemów Jądrowych im. A. Sołtana, Warszawa 2010
- [18] W. Zipper, *Potencjałowy opis fuzji w oddziaływaniach ciężkich jonów*, Raport IFJ No. 1106/PL, Kraków 1980
- [19] Z. Wilhelmi, *Fizyka reakcji jądrowych*, PWN, Warszawa 1976
- [20] M. Herman, R. Capote, B.V. Carlson, P. Obložinský, M. Sin, A. Trkov, H. Wienke, V. Zerkin, *EMPIRE: Nuclear Reaction Model Code System for Data Evaluation*, Nucl. Data Sheets 108, 2655, 2007
- [21] LISE++, Exotic Beam Production with Fragment Separators, strona internetowa: <http://lise.nsl.msu.edu/lise.html>
- [22] Rekomendowane przekroje czynne reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$, International Atomic Energy Agency, strona internetowa: <https://www-nds.iaea.org/radionuclides/bi9a1at0.html>
- [23] Rekomendowane przekroje czynne reakcji $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$, International Atomic Energy Agency, strona internetowa: <https://www-nds.iaea.org/radionuclides/bi9a0at0.html>
- [24] N.N. Krasnov, *Thick target yield*, Int. J. Appl. Radiat. Is. 25, 1974
- [25] N. Otuka, S. Takács, *Definitions of radioisotope thick target yields*, Radiochim. Acta 103(1), 1, 2015
- [26] M.E. Phelps, *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications*, Springer-Verlag, New York 2004
- [27] J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, J. Chudyka, K. Kilian, M. Łyczko, I. Mazur, P.J. Napiorkowski, A. Pękal, A. Stolarz, K. Szkliniarz, A. Trzcińska, B. Wąs, W. Zipper, *Medical radioisotopes from the Heavy Ion Laboratory, University of Warsaw*, Radioth. Oncol. 110, S46, 2014
- [28] Środowiskowe Laboratorium Ciężkich Jonów, Eksperymenty i urządzenia badawcze w ŚLCJ, strona internetowa: <http://www.slcj.uw.edu.pl/pl/33.html>

- [29] J. Choiński, J. Jastrzębski, K. Kilian, I. Mazur, P.J. Napiorkowski, A. Pękal, D. Szczepaniak, *The Radiopharmaceuticals Production and Research Centre established by the Heavy Ion Laboratory of the University of Warsaw*, EPJ Web of Conferences 66, 10003, 2014
- [30] J. Choiński, J. Jastrzębski, K. Kilian, I. Mazur, P.J. Napiorkowski, A. Pękal, D. Szczepaniak, *The Radiopharmaceuticals Production and Research Centre at the Heavy Laboratory of the University of Warsaw*, HIL Annual Report 2012, B2, 33, Warszawa 2013
- [31] Ośrodek Produkcyjno-Badawczy Radiofarmacyków PET-UW ŚLCJ, strona internetowa: <http://www.slcj.uw.edu.pl/pet/petuw-pl.htm>
- [32] J. Choiński, T. Bracha, B. Radomyski, Ł. Świątek, M. Antczak, A. Jakubowki, J. Jastrzębski, R. Kopik, J. Miszczak, O. Saeed Mohamed Nassar, A. Pietrzak, A. Stolarz, R. Tańczyk, *Accelerator production of ^{99m}Tc - an external, well cooled, target holder for the PETtrace cyclotron*, HIL Annual Report 2015, B6, 39, Warszawa 2016
- [33] Zgłoszenie patentowe UW, Nr. P.414054, *Układ zewnętrznego stanowiska tar-czowego*, rok zgłoszenia 2015
- [34] S. Kuliński, L. Królicki, J. Lorkiewicz, M. Pachan, E. Pławski, Z. Sujkowski, J. Sura, *Możliwość przystosowania cyklotronu C-30 do współpracy z PET*, Krajowe Sympozjum, Technika Jądrowa w Przemśle, Medycynie, Rolnictwie i Ochronie Środowiska, PL000455, 353, Kraków 1998
- [35] M. Kisieliński, J. Wojtkowska, *The proton beam energy measurement by a time-of-flight method*, Nukleonika 52(1), 3, 2007
- [36] J.F.Ziegler, M.D. Ziegler, J.P. Biersack, *SRIM code*, version 2008.04, strona internetowa: <http://www.srim.org/2009>
- [37] National Nuclear Data Center (NNDC) 2011, Brookhaven National Laboratory, strona internetowa: <http://www.nndc.bnl.gov>
- [38] K.M. Gagnon, *Cyclotron Production of Technetium-99m*, PhD Thesis, University of Alberta, Canada 2012
- [39] O. Lebeda, M. Pruszyński, *New measurement of excitation functions for (p,x) reactions on ^{nat}Mo with special regard to the formation of ^{95m}Tc , ^{99m}Tc and ^{99}Mo* , Appl. Radiat. Isotopes 68, 2355, 2010
- [40] S.M. Qaim, S. Sudar, B. Scholten, A.J. Koning, H.H. Coenen, *Evaluation of excitation functions of $^{100}\text{Mo}(p, d+pn)^{99}\text{Mo}$ and $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$ reactions: Estimation of long-lived Tc-impurity and its implication on the specific activity of cyclotron-produced ^{99m}Tc* , Appl. Radiat. Isotopes 85, 101, 2014
- [41] International Atomic Energy Agency, *Cyclotron Produced Radionuclides Principles and Practice*, Technical Report Series No. 465, Vienna 2008

- [42] Rekomendowane przekroje czynne reakcji: $^{nat}Cu(\alpha, x)^{67}Ga$, ^{65}Zn , $^{nat}Cu(p, x)^{62,63,65}Zn$, i $^{nat}Ni(p, x)^{57}Ni$, International Atomic Energy Agency, strona internetowa: https://www-nds.iaea.org/medical/monitor_reactions.html
- [43] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo i in., *Geant4 developments and applications*, IEEE Trans. Nucl. Sci. 53, 270, 2006
- [44] V.L. Highland, *Some practical remarks on multiple scattering*, Nucl. Instrum. Methods 129, 497, 1975
- [45] M.R. Zalutsky, O.R. Pozzi, *Radioimmunotherapy with α particle emitting radionuclides*, Q. J. Nucl. Med. 48, 1, 2004
- [46] D.R. Corson, K.R. MacKenzie, E. Serge, *Artificially Radioactive Element 85*, Phys. Rev. 58, 672, 1940
- [47] S. Morzenti, M.L. Bonardi, F. Groppi, C. Zona, E. Persico, E. Menapace, Z.B. Alfassi, *Cyclotron production of $^{211}At/^{211g}Po$ by $^{209}Bi(\alpha, 2n)$ reaction*, J. Radioanal. Nucl. Ch. 276.3, 843, 2007
- [48] Rozporządzenie Rady Ministrów z dn. 18 stycznia 2005r. w sprawie dawek granicznych promieniowania jonizującego. Dziennik Ustaw Nr 20 poz. 168
- [49] G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky, *Astatine Radiopharmaceuticals: Prospects and Problems*, Curr. Radiopharm. 1(3), 177, 2008
- [50] G.L. Meyer, R.M. Lambrecht, *Excitation function for the $^{209}Bi(^7Li, 5n)^{211}Rn$ nuclear reaction as a route to the $^{211}Rn/^{211}At$ generator*, J. Label. Compd. Radiopharm. 28, 233, 1981
- [51] A.M. Vinodkumar, W. Loveland, P.H. Sprunger, *Fusion of 9Li with ^{208}Pb* , Phys. Rev. C 80, 054609, 2009
- [52] J. Harrison, R. Leggett, D. Lloyd, A. Phipps, B. Scott, *Polonium-210 as a poison*, J. Radiol. Prot. 27, 17, 2007
- [53] M.R. Zalutsky, M. Pruszyński, *Astatine-211: Production and Availability*, Curr. Radiopharm. 4(3), 177, 2011
- [54] R.H. Larsen, B.W. Wieland, M.R. Zalutsky, *Evaluation of an internal cyclotron target for the production of ^{211}At via the $Bi(\alpha, 2n)^{211}At$ reaction*, Appl. Radiat. Isotopes 47, 135, 1996
- [55] G. Henriksen, S. Messelt, E. Olsen, R.H. Larsen, *Optimisation of cyclotron production parameters for the $^{209}Bi(\alpha, 2n)^{211}At$ reaction related to biomedical use of ^{211}At* , Appl Radiat. Isotopes 54, 839, 2001
- [56] O. Lebeda, R. Jiran, J. Ráliš, S. Štursa, *A new internal target system for production of ^{211}At on the cyclotron U-120M*, Appl. Radiat. Isotopes 63, 49, 2005
- [57] F. Rösch, J. Henniger, G.J. Beyer, R. Dreyer, *Optimization of bombardment conditions of the $^{209}Bi/\alpha, 2n/$ cyclotron production of ^{211}At* , J. Radioanal. Nucl. Ch. 96.3, 319, 1985

- [58] D.S. Wilbur, S.W. Hadley, J.J. Hines, R.W. Atcher, *Assessment of dry distillation methods for improving protein labeling yields with astatine-211*, J. Labelled. Compd. Rad. 30, 214, 1991
- [59] K. Szkliniarz, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, E. Chajduk, J. Choiński, A. Jakubowski, Ł. Janiszewska, E. Leszczuk, M. Łyczko, M. Sitarz, A. Stolarz, A. Trzcińska, B. Wąs, W. Zipper, *Medical Radioisotopes Produced Using the Alpha Particle Beam from the Warsaw Heavy Ion Cyclotron*, Acta. Phys. Pol. A 127, 1471, 2015
- [60] E. Cendrowska, M. Łyczko, A. Piotrowska, A. Bilewicz, A. Stolarz, A. Trzcińska, K. Szkliniarz, B. Wąs, *Silver impregnated nanoparticles of titanium dioxide as carriers for ^{211}At* , Radiochim. Acta 104(4), 267, 2015
- [61] M. Łyczko, M. Pruszyński, A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, K. Łyczko, B. Was, S. Męczyńska-Wielgosz, M. Kruszewski, J. Jastrzębski, A. Stolarz, K. Szkliniarz, *^{211}At labelled Substance P (5-11) as potential radiopharmaceutical for glioma treatment*, Nucl. Med. Biol., Publikacja wysłana do czasopisma 2016
- [62] J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, W. Kalisiewicz, B. Paprzycki, A. Pietrzak, R. Tańczyk, A. Stolarz, D. Szczepaniak, A. Trzcińska, J. Chudyka, A. Kuc, K. Szkliniarz, W. Zipper, A. Bilewicz, E. Leszczuk, M. Łyczko, A. Piotrowska, B. Wąs, *^{211}At Production at the Warsaw Cyclotron*, HIL Annual Report 2012, B6, 44, Warszawa 2013
- [63] K. Szkliniarz, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, W. Kalisiewicz, A. Kuc, E. Leszczuk, M. Łyczko, B. Mleczko, B. Paprzycki, A. Pietrzak, A. Piotrowska, R. Tańczyk, A. Trzcińska, A. Stolarz, B. Wąs, W. Zipper, *^{211}At Production at the Warsaw Cyclotron*, HIL Annual Report 2013, B5, 41, Warszawa 2014
- [64] K. Szkliniarz, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, Ł. Janiszewska, E. Leszczuk, M. Łyczko, M. Sitarz, A. Stolarz, A. Trzcińska, B. Wąs, W. Zipper, *Production of the ^{211}At radioisotope using the Warsaw Heavy Ion Cyclotron*, HIL Annual Report 2014, B1, 27, Warszawa 2015
- [65] E. Leszczuk, M. Łyczko, A. Piotrowska, A. Bilewicz, J. Choiński, J. Jastrzębski, A. Stolarz, A. Trzcińska, K. Szkliniarz, W. Zipper, B. Wąs, *Silver impregnated nanoparticles of titanium dioxide as ^{211}At carriers*, Annual Report 2013 IChTJ, 1425-204X, 37, Warszawa 2014
- [66] J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, B. Paprzycki, A. Pietrzak, R. Tańczyk, A. Stolarz, D. Szczepaniak, A. Trzcińska, J. Chudyka, K. Tworek, W. Zipper, B. Petelenz, B. Wąs, A. Bilewicz, M. Łyczko, *^{211}At Production at the Warsaw Cyclotron*, HIL Annual Report 2011, B11, 52, Warszawa 2012
- [67] A. Stolarz, J.A. Kowalska, J. Jastrzębski, J. Choiński, M. Sitarz, K. Szkliniarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Targets for production of the medical radioisotopes with α and p/d beams*, Physics Procedia Elsevier, publikacja wysłana do czasopisma 2016

- [68] S.W. Hadley, D.S. Wilbur, M.A. Gray, R.W. Atcher, *Astatine-211 labeling of an antimelanoma antibody and its Fab fragment using N-succinimidyl p-statobenzoate: comparisons in vivo with the p-[125I]iodobenzoyl conjugate*, Bioconjugate Chem. 2, 171, 1991
- [69] U.P. Schwarz, P. Plascjak, M.P. Beitzel, O.A. Gansow, W.C. Eckelman, T.A. Waldman, *Preparation of ^{211}At -labeled humanized Anti-Tac using ^{211}At produced in disposable and external bismuth targets*, Nucl. Med. Biol. 25, 89, 1998
- [70] M.R. Zalutsky, X.G. Zhao, K.L. Alston, D. Bigner, *High-Level Production of α -Particle-Emitting ^{211}At and Preparation of ^{211}At -Labeled Antibodies for Clinical Use*, J. Nucl. Med. 42, 1508, 2001
- [71] A. Hermanne, F. Tárkány, S. Takács, Z. Szűcs, *Experimental Study of the Cross Sections of α -Particle Induced Reactions on ^{209}Bi* , Appl. Radiat. Isotopes 63, 1, 2005
- [72] F. Groppi, M.L. Bonardi, C. Birattari, E. Menapace, K. Abbas, U. Holzwarth, A. Alfarano, S. Morzenti, C. Zona, Z.B. Alfassi, *Optimisation study of α -cyclotron production of At-211/Po-211g for high-LET metabolic radiotherapy purpose*, Appl. Radiat. Isotopes 63, 621, 2005
- [73] A. Alfarano, K. Abbas, U. Holzwarth, M. Bonardi, F. Groppi, Z. Alfassi, E. Menapace, P.N. Gibson, *Thick target yield measurement of ^{211}At through the nuclear reaction $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$* , J. Phys. Conf. Ser. 41, 115, 2006
- [74] K. Gagnon, R. Risler, S. Pal, D. Hamlin, J. Orzechowski, R. Pavan, S. Zeisler, D.S. Wilbur, *Design and evaluation of an external high-current target for production of ^{211}At* , J. Labelled. Compd. Rad. 55, 436, 2012
- [75] G. Kim, K. Chun, S.H. Park, B. Kim, *Production of α -particle emitting ^{211}At using 45 MeV α -beam*, Phys. Med. Biol. 59, 2849, 2014
- [76] K. Szkliniarz, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, M. Sitarz, A. Stolarz, J. Sura, A. Trzcińska, W. Zipper, *Cyclotron internal α -beam energy determination using the $^{210}\text{At}/^{211}\text{At}$ activities ratio*, HIL Annual Report 2015, B5, 36, Warszawa 2016
- [77] Wniosek wstępny o dofinansowanie projektu w ramach programu badań stosowanych, NCBiR, grant PET-SKAND, Opis projektu, Warszawa 2015
- [78] L.F. Mausner, K.L. Kolsky, V. Joshi, S.C. Srivastava, *Radionuclide development at BNL for nuclear medicine therapy*, Appl. Radiat. Isotopes 49, 285, 1998
- [79] C. Grignon, J. Barbet, M. Bardiès, T. Carlier, J.F. Chatal, O. Couturier, J.P. Cussonneau, A. Faivre, L. Ferrer, S. Girault, T. Haruyama, P. Le Ray, L. Luqun, S. Lupone, V. Mètivier, E. Morteau, N. Servagent, D. Thers, *Nuclear medical imaging using $\beta + \gamma$ coincidence from ^{44}Sc radio-nuclide with liquid xenon as detection medium*, Nucl. Instrum. Meth. A 571, 142, 2007

- [80] C. Müller, M. Bunka, S. Haller, U. Köster, V. Groehn, P. Bernhardt, N. van der Meulen, A. Türler, R. Schibli, *Promising Prospects for ^{44}Sc – ^{47}Sc -Based Theragnostics: Application of ^{47}Sc for Radionuclide Tumor Therapy in Mice*, J. Nucl. Med. 55, 1658, 2014
- [81] P.G. Thirlof, C. Lang, K. Parodi, *Perspectives for Highly-Sensitive PET- Based Medical Imaging Using β^+ γ Coincidences*, Acta. Phys. Pol. A 127, 1441, 2015
- [82] C. Lang, D. Habs, K. Parodi, P.G. Thirlof, *Sub-millimeter nuclear medical imaging with reduced dose application in positron emission tomography using β γ coincidences*, Preprint typeset in JINST style - HYPER VERSION, 2013
- [83] S. Del Vecchio, A. Zannetti, R. Fonti, L. Pace, M. Salvatore, *Nuclear imaging in cancer theranostics*, Q. J. Nucl. Med. Mol. Im. 51(2), 152, 2007
- [84] R.P. Baum, H.R. Kulkarni, *THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy – The Bad Berka Experience*, Theranostics 2(5), 437, 2012
- [85] F.A. Verburg, A. Heinzl, H. Hänscheid, F.M. Mottaghy, M. Luster, L. Giovannella, *Nothing new under the nuclear sun: towards 80 years of theranostics in nuclear medicine*, Eur. J. Nucl. Med. Mol. I. 41, 199, 2014
- [86] C.L. Wright, J. Zhang, M.F. Tweedle, M.V. Knopp, N.C. Hall, *Theranostic Imaging of Yttrium-90*, BioMed Research International, Article ID 481279, 11, 2015
- [87] B. Bartoś, A. Majkowska, A. Kasperek, S. Krajewski, A. Bilewicz, *New separation method of no-carrier-added ^{47}Sc from titanium targets*, Radiochim. Acta. 100, 457, 2012
- [88] K.L. Kolsky, V. Joshi, L.F. Mausner, S.C. Srivastava, *Radiochemical purification of no-carrier-added scandium-47 for radioimmunotherapy*, Appl. Radiat. Isotopes 49, 1541, 1998
- [89] K. Minegishi, K. Nagatsu, M. Fukada, H. Suzuki, T. Ohya, M.R. Zhang, *Production of scandium-43 and -47 from a powdery calcium oxide target via the $^{nat}/^{44}\text{Ca}(\alpha, x)$ -channel*, Appl. Radiat. Isotopes 116, 8, 2016
- [90] S. Krajewski, I. Cydzik, K. Abbas, A. Bulgheroni, F. Simonell, A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, *Simple procedure of DOTATATE labelling with cyclotron produced ^{44}Sc and ^{43}Sc* , Nucl. Med. Rev. 15, A27, 2012
- [91] G.W. Severin, J.W. Engle, H.F. Valdovinos, T.E. Barnhart, R.J. Nickels, *Cyclotron Produced ^{44g}Sc from Natural Calcium*, Appl. Radiat. Isotopes 70, 1526, 2012
- [92] S. Krajewski, I. Cydzik, K. Abbas, A. Bulgheroni, F. Simonelli, U. Holzwarth, A. Bilewicz, *Cyclotron production of ^{44}Sc for clinical application*, Radiochim. Acta 101, 333, 2013

- [93] C. Müller, M. Bunka, J. Reber, C. Fischer, K. Zhernosekov, A. Tueler, R. Schibi, *Promises of cyclotron-produced ^{44}Sc as a diagnostic match for trivalent β -emitters: in vitro and in vivo study of a ^{44}Sc -DOTA-folate conjugate*, J. Nucl. Med. 54, 2168, 2013
- [94] C. Hoehr, E. Oehlke, F. Benard, C.J. Lee, X. Hou, B. Badesso, S. Ferguson, Q. Miao, H. Yang, K. Buckley, V. Hanemaayer, S. Zeisler, T. Ruth, A. Celler, P. Schaffer, *^{44g}Sc production using a water target on a 13 MeV cyclotron*, Nucl. Med. Biol. 41, 401, 2014
- [95] R. Hernandez, H.F. Valdovinos, Y. Yang, R. Chakravarty, H. Hong, T.E. Barnhart, W. Cai, *^{44}Sc : An Attractive Isotope for Peptide-Based PET Imaging*, Molecular Pharmaceutics 11, 2954, 2014
- [96] N.P. van der Meulen, M. Bunka, K.A. Domnanich, C. Müller, S. Haller, C. Vermeulen, A. Türlér, R. Schibli, *Cyclotron production of ^{44}Sc : From bench to bedside*, Nucl. Med. Biol. 42, 745, 2015
- [97] H.F. Valdovinos, R. Hernandez, T.E. Barnhart, S. Graves, W. Cai, R.J. Nickles, *Separation of cyclotron-produced ^{44}Sc from a natural calcium target using a dipentylpentylphosphonate functionalized extraction resin*, Appl. Radiat. Isotopes 95, 23, 2015
- [98] S. Huclier-Markai, R. Kerdjoudj, C. Alliot, A.C. Bonraisin, N. Michel, F. Haddad, J. Barbet, *Optimization of reaction conditions for the radiolabeling of DOTA and DOTA-peptide with $^{44m}/^{44}\text{Sc}$ and experimental evidence of the feasibility of an in vivo PET generator*, Nucl. Med. Biol. 41, e36, 2014
- [99] C. Alliot, N. Audouin, J. Barbet, A.C. Bonraisin, V. Bossè, C. Bourdeau, M. Bourgeois, C. Duchemin, A. Guertin, F. Haddad, S. Huclier-Markai, R. Kerdjoudj, J. Laizè, V. Mètivier, N. Michel, M. Mokili, M. Pageau, A. Vidal, *Is there an interest to use deuteron beams to produce non-conventional radionuclides?*, Reviews in Medicine 2, 31, 2015
- [100] C. Alliot, R. Kerdjoudj, N. Michel, F. Haddad, S. Huclier-Markai, *Cyclotron production of high purity $^{44m,44}\text{Sc}$ with deuterons from $^{44}\text{CaCO}_3$ targets*, Nucl. Med. Biol. 42, 524, 2015
- [101] C. Duchemin, A. Guertin, F. Haddad, N. Michel, V. Mètivier, *Production of scandium-44m and scandium-44g with deuterons on calcium-44: cross section measurements and production yield calculations*, Phys. Med. Biol. 60, 6847, 2015
- [102] D.V. Filosofov, N.S. Lokotionova, F. Rösch, *A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals*, Radiochim. Acta 98, 149, 2014
- [103] R. Rösch, *Scandium-44: Benefits of a Long-Lived PET Radionuclide Available from the $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ Generator System*, Curr. Radiopharm. 5, 187, 2012
- [104] M. Sitarz, rozprawa doktorska, Uniwersytet Warszawski, praca w przygotowaniu

- [105] H. Walke, *The Induced Radioactivity of Calcium*, Phys. Rev. 51, 439, 1937
- [106] H. Kupsch, H.G. Könnecke, *Verfahren zur Gewinnung von radionuklidisch reinem Scandium-43*, Patentschrift DD 272 726 A1. ISSN 0433-6461, 1988
- [107] S. Kuhn, I. Spahn, B. Scholten, A. Hermanne, H.H. Coenen, *Production of the medically interesting radioisotopes $^{44,44m}\text{Sc}$ and their radioactive by-products via deuteron and alpha-particle induced nuclear reactions on natural Ca and K*, J. Labelled. Compd. Rad. 56, S2 32, 2013
- [108] H.H. Coenen, S. Kuhn, I. Spahn, *Development of the non-standard PET radionuclides $^{43,44g}\text{Sc}$ and ^{45}Ti* , Nucl. Med. Biol. 41, 647, 2014
- [109] K. Nagatsu, K. Minegishi, M.R. Zhang, *A study on remote production of ^{43}Sc from ^{nat}CaO target via the $^{nat}\text{Ca}(\alpha, x)$ -reaction*, J. Labelled. Compd. Rad. 58, S1 388, 2015
- [110] R. Walczak, S. Krajewski, K. Szkliniarz, M. Sitarz, K. Abbas, J. Choński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, A. Majkowska, F. Simonelli, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, A. Bilewicz, *Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging*, Eur. J. Nucl. Med. Mol. I. Physics 2:33, 2015
- [111] K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Production of medical Sc radioisotopes with an alpha particle beam*, Appl. Radiat. Isotopes 118, 182, 2016
- [112] Certyfikaty składu materiału tarczowego: $^{met/nat}\text{Ca}$, $^{40}\text{CaCO}_3$, $^{42}\text{CaCO}_3$, firmy: Onyx-Met, Sigma Aldrich, ISOFLEX USA
- [113] A. Stolarz, *Tarcze do badań w fizyce jądrowej*, XI Ogólnopolskie Warsztaty Akceleracji i Zastosowań Ciężkich Jonów, ŚLCJ UW, Warszawa 2015
- [114] Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR), Database version of September 02.2015, strona internetowa: <https://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm>
- [115] J. Jastrzębski, K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Comparison of the various paths of ^{44}Sc isomeric pair production*, Radiother. Oncol. 118(1), S53, 2016
- [116] K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Alpha-particle and proton production of the diagnostic positron emitter isomeric pair ^{44g}Sc and ^{44m}Sc* , HIL Annual Report 2015, B4, 33, Warszawa 2016
- [117] K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Alpha-particle and deuteron production of the diagnostic positron emitter ^{43}Sc* , HIL Annual Report 2015, B3, 30, Warszawa 2016

- [118] M. Sitarz, K. Szkliniarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, J. Choiński, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, A. Bilewicz, *Production yield and isotopic purity of medical Sc radioisotopes formed by proton, deuteron and alpha particle beams*, Eur. J. Nucl. Med. Mol. I. 43 (Supl 1), S200, OP675, 2016
- [119] M. Sitarz, K. Szkliniarz, R. Walczak, K. Kapinos, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, M. Kisieliński, A. Majkowska, M. Rostampour, A. Stolarz, A. Trzcińska, J. Wojtkowska, W. Zipper, *Production of medical Sc radioisotopes with proton and deuteron beams*, publikacja w przygotowaniu
- [120] J.L. Parus, R. Mikołajczak, *Produkcja technetu-99m w cyklotronach medycznych (Alternatywne metody produkcji technetu-99m)*, Postępy Techniki Jądrowej 57, Z.3, 2014
- [121] P. Schaffer, F. Bénard, A. Bernstein, K. Buckley, A. Celler, N. Cockburn, J. Corsaut, M. Dodd, C. Economou, T. Eriksson, M. Frontera, V. Hanemaayer, B. Hook, J. Klug, M. Kovacs, F.S. Prato, S. McDiarmid, T.J. Ruth, C. Shanks, J.F. Valliant, S. Zeisler, U. Zetterberg, P.A. Zavodszky, *Direct Production Of ^{99m}Tc via $^{100}\text{Mo}(p, 2n)$ on Small Medical Cyclotrons*, Physics Procedia 66, 383, 2015
- [122] Nuclear Energy Agency, *The Supply of Medical Radioisotopes: Market Impacts of Converting to Low-Enriched Uranium Targets for Medical Isotope Production*, OECD-NEA No. 7129, Paris 2012
- [123] K. Kurek, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, 2014, strona internetowa: http://www.ncbj.gov.pl/sites/default/files/ncbj_2015.pdf
- [124] E. Iller, J. Jaroszewicz, K. Pytel, *Molibden-99 – radionuklid deficytowy*, Postępy Techniki Jądrowej 53, Z.3, 2010
- [125] J. Jaroszewicz, Z. Marcinkowska, K. Pytel, *Production of fission product ^{99}Mo using high-enriched uranium plates in Polish nuclear research reactor MARIA: Technology and neutronic analysis*, Nukleonika 59(2), 43, 2014
- [126] J. Beaver, H. Hupf, *Production of ^{99m}Tc on a medical cyclotron: a feasibility study*, J. Nucl. Med. 12, 739, 1971
- [127] B. Scholten, R.M. Lambrecht, M. Cogneau, H.V. Ruiz, S.M. Qaim, *Excitation functions for the cyclotron production of ^{99m}Tc and ^{99}Mo* , Appl. Radiat. Isotopes 51, 69, 1999
- [128] O. Lebeda, E.J. van Lier, J. Stursa, J. Rális, A. Zyuzin, *Assessment of radionuclidic impurities in cyclotron produced ^{99m}Tc* , Nucl. Med. Biol. 39, 1286, 2012
- [129] A. Celler, X. Hou, F. Bénard, T.J. Ruth, *Theoretical modelling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets*, Phys. Med. Biol. 56, 5469, 2011

- [130] K. Gagnon, F. Bénard, M. Kovacs, T.J. Ruth, P. Schaffer, J.S. Wilson, S.A. McQuarrie, *Cyclotron production of ^{99m}Tc : experimental measurement of the $^{100}\text{Mo}(p, x)^{99}\text{Mo}$, ^{99m}Tc and ^{99g}Tc excitation functions from 8 to 18 MeV*, Nucl. Med. Biol. 38, 907, 2011
- [131] K. Gagnon, J.S. Wilson, S.A. McQuarrie, *Experimental cross section measurements for the $^{100}\text{Mo}(p, x)^{101}\text{Tc}$, ^{96}Nb , ^{97}Nb reactions in the energy range of 10 to 18 MeV*, Nucl. Med. Biol. 39, 923, 2012
- [132] Z. Wu, Y. Han, *Calculation of cross sections for $p+^{92,94,95,96,97,98,100}\text{Mo}$ reactions up to 160 MeV*, Nucl. Instrum. Meth. B 269, 671, 2011
- [133] Y. Zhuravlev, P.P. Zarubin, A.A. Kolozhvari, *Excitation function of (p, n) reaction on the Mo-100 nucleus from threshold to 7.2 MeV*, B. Russ. Acad. Sci. Phys. 59, 871, 1995
- [134] S. Takács, Z. Szúcs, F. Tárkányi, A. Hermanne, M. Sonck, *Evaluation of proton induced reactions on ^{100}Mo : new cross sections for production of ^{99m}Tc and ^{99}Mo* , J. Radioanal. Nucl. Ch. 257, 195, 2003
- [135] F. Tárkányi, F. Ditrói, A. Hermanne, S. Takács, A.V. Ignatyuk, *Investigation of activation cross sections of proton induced nuclear reactions on ^{nat}Mo up to 40 MeV: new data and evaluations*, Nucl. Instrum. Meth. B 280, 45, 2012
- [136] International Atomic Energy Agency, *The Supply of Medical Radioisotopes. Review of Potential Molybdenum-99/ Technetium-99m Production Technologies*, Vienna 2010
- [137] International Atomic Energy Agency, Coordinated Research Project F22062, *Accelerator-based Alternatives to Non-HEU production of Mo-99/Tc-99m*, Vienna 2011
- [138] Nuclear Energy Agency, *The Supply of Medical Radioisotopes: the Path to Reliability*, OECD-NEA No. 6985, Paris 2011
- [139] Nuclear Energy Agency, *The Supply of Medical Radioisotopes: An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain*, OECD-NEA No. 6967, Paris 2010
- [140] M.R.A. Pillai, A. Dash, F.F. Knapp Jr, *Sustained Availability of ^{99m}Tc : Possible Paths Forward*, J. Nucl. Med. 54:313, 2013
- [141] A.I. Ryabchikov, V.S. Skuridin, E.V. Nesterov, E.V. Chibisov, V.M. Golovkov, *Obtaining molybdenum-99 in the IRT-T research reactor using resonance neutrons*, Nucl. Instrum. Meth. B 213:364, 2004
- [142] GE Hitachi Nuclear Energy to deliver life-saving medical isotope molybdenum-99 using alternative to highly enriched uranium. Press release, GE-Hitachi, 2010, strona internetowa: www.ge-energy.com/about/press/en/2010_press/012510.htm.

- [143] C. Ross, R. Galea, P. Saull, W. Davidson, P. Brown, D. Brown, J. Harvey, G. Messina, R. Wassenaar, M. de Jong, *Using the ^{100}Mo photoneutron reaction to meet Canada's requirement for $^{99\text{m}}\text{Tc}$* , Phys. Can. 66.1.19, 2010
- [144] R. Galea, C. Ross, R.G. Wells, *Reduce, reuse and recycle: A green solution to Canada's medical isotope shortage*, Appl. Radiat. Isotopes 87, 148, 2014
- [145] T. Ruth, *Accelerating production of medical isotopes*, Nature 457, 536, 2009
- [146] A. Fong, T.I. Meyer, K. Zala, *Making Medical Isotopes*, Report of the Task Force on Alternatives for Medical isotope Production, TRIUMF, Vancouver 2008
- [147] International Atomic Energy Agency, *Homogeneous Aqueous Solution Nuclear Reactors for the Production of Mo-99 and Other Short Lived Radioisotopes*, TECDOC Report 1601, Vienna 2008
- [148] R. Avagyan, A. Avetisyan, I. Kerobyan, R. Dallakyan, *Photo-production of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ with electron linear accelerator beam*, Nucl. Med. Biol. 41, 705, 2014
- [149] G.R. Piefer, K.M. Pitas, E.N. Van Abel, *Mo-99 production using a subcritical assembly*, 1st Annual Molybdenum-99 Topical Meeting (Mo-99 2011), NM, Santa Fe 2011
- [150] H.A. Abderrahim, P. Baeten, D.D Bruyn, *MYRRHA, a multipurpose hybrid research reactor for high-end applications*, Nucl. Phys. News 20, 24, 2010
- [151] Certyfikaty składu materiału tarczowego: ^{100}Mo , firma ISOFLEX USA
- [152] A. Stolarz, J.A. Kowalska, P. Jasiński, T. Janiak, J. Samorajczyk, *Molybdenum targets produced by mechanical reshaping*, J. Radioanal. Nucl. Ch. 305, 947, 2015
- [153] A. Stolarz, J.A. Kowalska, P. Jasiński, T. Janiak, J. Samorajczyk, J. Jastrzębski, J. Choiński, *Molybdenum targets produced by mechanical reshaping*, HIL Annual Report 2014, B4, 34, Warszawa 2015
- [154] A. Stolarz, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, B. Radomyski, K. Szkliniarz, Ł. Świątek, A. Trzcińska, W. Zipper, *Accelerator production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$* , HIL Annual Report 2013, B6, 44, Warszawa 2014
- [155] A. Koning, S. Hilaire, S. Goriely, *TALYS*, User manual, 2013
- [156] L.A. Currie, *Limits for detection and quantitative determination*, Anal. Chem. 40(3), 586, 1968
- [157] K. Szkliniarz, M. Sitarz, J. Jastrzębski, J. Choiński, A. Jakubowski, K. Kapinos, M. Kisieliński, A. Stolarz, A. Trzcińska, J. Wojtkowska, W. Zipper, *Production efficiency and radioisotopic purity of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ formed using the $(p,2n)$ reaction on a highly enriched ^{100}Mo target*, Mod. Phys. Lett. A, Publikacja wysłana do czasopisma 2016

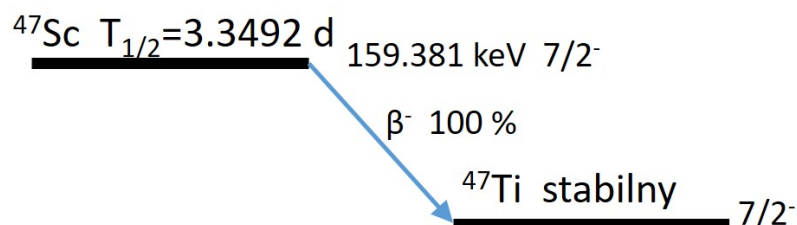
- [158] A. Stolarz, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, M. Kisieliński, K. Szkliniarz, J. Wojtkowska, A. Trzcińska, W. Zipper, *Accelerator production of ^{99m}Tc* , HIL Annual Report 2014, B2, 30, Warszawa 2015
- [159] S. Takács, A. Hermanne, F. Ditrói, F. Tárkányi, M. Aikawa, *Reexamination of cross sections of the $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$ reaction*, Nucl. Instrum. Meth. B 347, 26, 2015
- [160] Ośrodek Radioizotopów POLATOM, *Wydzielenie ^{99m}Tc po napromienieniu tarczy ^{100}Mo w cyklotronie*, Raport wewnętrzny, Świerk 2015
- [161] T.J. Morley, M. Dood, K. Gagnon, V. Hanemaayer, J. Wilson, S.A. McQuarrie, W. English, T.J. Ruth, F. Bénard, P. Schaffer, *An automated module for separation and purification of cyclotron produced $^{99m}\text{TcO}_4$* , Nucl. Med. Biol. 39, 551, 2012
- [162] K. Gagnon, J.S. Wilson, C.M.B. Holt, D.N. Abrams, A.J.B. McEwan, D. Mitlin, S.A. McQuarrie, *Cyclotron production of ^{99m}Tc : Recycling of enriched ^{100}Mo metal targets*, Appl. Radiat. Isotopes 70, 1685, 2012
- [163] V. Hanemaayer, F. Benard, K.R. Buckley, J. Klug, M. Kovacs, C. Leon, T.J. Ruth, P. Schaffer, S.K. Zeisler, *Solid targets for ^{99m}Tc production on medical cyclotrons*, J. Radioanal. Nucl. Ch. 299, 1007, 2014
- [164] F. Bénard, K. Buckley, A. Celler, S. Foster, M. Kovacs, F.S. Prato, T. Ruth, J.F. Valliant, P. Schaffer, *Technical Summary and Preliminary Cost Analysis for the Direct Production of ^{99m}Tc* , NNSA Mo-99 Workshop, Washington 2014
- [165] S.K. Zeisler, V. Hanemaayer, K.R. Buckley, B.K. Hook, S. McDiarmid, J. Klug, J. Corsaut, M. Kovacs, N. Cockburn, C. Economou, R. Harper, J.F. Valliant, T.J. Ruth, P. Schaffer, *High Power Targets for Cyclotron Production of ^{99m}Tc* , Patent pending, AIP Conf. Proc. 2014
- [166] X. Hou, A. Celler, J. Grimes, F. Bénard, T. Ruth, *Theoretical dosimetry estimations for radioisotopes produced by proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets*, Phys. Med. Biol. 57, 1499, 2012
- [167] X. Hou, J. Tanguay, K. Buckley, P. Schaffer, F. Bénard, T.J. Ruth, A. Celler, *Molybdenum target specifications for cyclotron production of ^{99m}Tc based on patient dose estimates*, Phys. Med. Biol. 61, 542, 2016
- [168] D. Basile, C. Birattari, M. Bonardi, L. Goetz, E. Sabbioni, A. Salomone, *Excitation functions and production of arsenic radioisotopes for environmental toxicology and biomedical purposes*, Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 32, 403, 1981
- [169] A.R. Byrne, *Simple production of ^{77}As from reactor irradiated germanium*, Int. Conf. on Nucl. Radiochem., 239, 1984
- [170] L.F. Mausner, S.O. Kurczak, D.J. Jamriska, *Production of ^{73}As by irradiation of Ge target*, J. Nucl. Med. 45, 471, 2004

- [171] T.E. Ward, D.L. Swindle, R.J. Wright, P.K. Kuroda, *Radiochemical procedure for arsenic and germanium*, Radiochim. Acta 14, 70, 1970
- [172] E. Chajduk, H. Polkowska-Motrenko, A. Bilewicz, K. Doner, *Sposób i sorbent do otrzymywania radionuklidu arsenu-72, oraz sposób wytwarzania tego sorbentu*, Patent ICHTJ, PL (11) 220842 B1, Warszawa 2011
- [173] M. Jennewein, S.M. Qaim, P.V. Kulkarni, R.P. Mason, A. Hermanne, F. Rösch, *A no-carrier-added $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ radionuclide generator based on solid phase extraction*, Radiochim. Acta 93, 579, 2005
- [174] D.E. Wycoff, M.D. Gott, A.J. DeGraffenreid, R.P. Morrow, N. Sisay, M.F. Embree, B. Ballard, M.E. Fassbender, C. S. Cutler, A.R. Ketrings, S.S. Jurisson, *Chromatographic separation of selenium and arsenic: A potential $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ generator*, J. Chromatogr. A 1340, 109, 2014
- [175] D.R. Phillips, *Chemistry and concept for an automated $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ generator*, Patent Nr. 5,371,372, USA 1994
- [176] S.H.Al.-Kourashi, G.G.J. Boswell, *An isotope generator for ^{72}As* , Int. J. Appl. Radiat. Is. 29, 607, 1978
- [177] D.R. Phillips, V.T. Hamilton, M.D. Taylor, J.E. Farnham, A.M. Emran, R.W. Rowe, D. Pattel, *Generator-produced arsenic-72 in positron emission tomography*, Radioac. Radiochem. 3, 53, 1992
- [178] M. Jennewein, A. Schmidt, A.F. Novgorodov, S.M. Qaim, F. Rösch, *A no-carrier-added $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ radionuclide generator based on distillation*, Radiochim. Acta 92, 245, 2004
- [179] E. Chajduk, K. Doner, H. Polkowska-Motrenko, A. Bilewicz, *Novel radiochemical separation of arsenic from selenium for $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ generator*, Appl. Radiat. Isotopes 70, 819, 2012
- [180] C. Apostolidis, R. Molinet, G. Rasmussen, A. Morgenstern, *Production of Ac-225 from Th-229 for targeted alpha therapy*, Anal. Chem. 77, 6288, 2005
- [181] B. Zielinska, C. Apostolidis, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, *An improved method for the production of Ac-225/Bi-213 from Th-229 for targeted alpha therapy*, Solvent Extr. Ion. Exc. 25, 339, 2007
- [182] S. Pommé, M. Marouli, G. Suliman, H. Dikmen, R. VanAmmel, V. Jobbágy, A. Dirican, H. Stroh, J. Paepen, F. Bruchertseifer, C. Apostolidis, A. Morgenstern, *Measurement of the ^{225}Ac half-life*, Appl. Radiat. Isotopes 70, 2608, 2012
- [183] G. Suliman, S. Pommé, M. Marouli, R. VanAmmel, H. Stroh, V. Jobbágy, J. Paepen, A. Dirican, F. Bruchertseifer, C. Apostolidis, A. Morgenstern, *Half-lives of ^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po and ^{209}Pb from the ^{225}Ac decay series*, Appl. Radiat. Isotopes 77, 32, 2013

Dodatek

Produkcja radioizotopu ^{47}Sc

Radioizotop ^{47}Sc produkowano w wyniku aktywacji tarczy wykonanej z naturalnego węglanu wapnia $^{nat}\text{CaCO}_3$ wiązką cząstek alfa. Radioizotop ^{47}Sc wytwarzany jest na izotopie wapnia ^{44}Ca w reakcji (α, p) . Schemat rozpadu ^{47}Sc został przedstawiony na rys. 1.



Rysunek 1 Schemat rozpadu ^{47}Sc .

Ze względu na stosunkowo niską zawartość izotopu ^{44}Ca w naturalnym wapniu, bo 2.086 % (Tabela 5.3), osiągnięta wydajność produkcji ^{47}Sc jest niska, a zanieczyszczenia radioizotopowe duże. Zwiększenie wydajności produkcji tego izotopu przy jednoczesnym zmniejszeniu powstających zanieczyszczeń jest możliwe przy zastosowaniu wysokowzbogaconego $^{44}\text{CaCO}_3$ (99.2 %). Podczas przeprowadzanych eksperymentów nie dysponowaliśmy takimi tarczami.

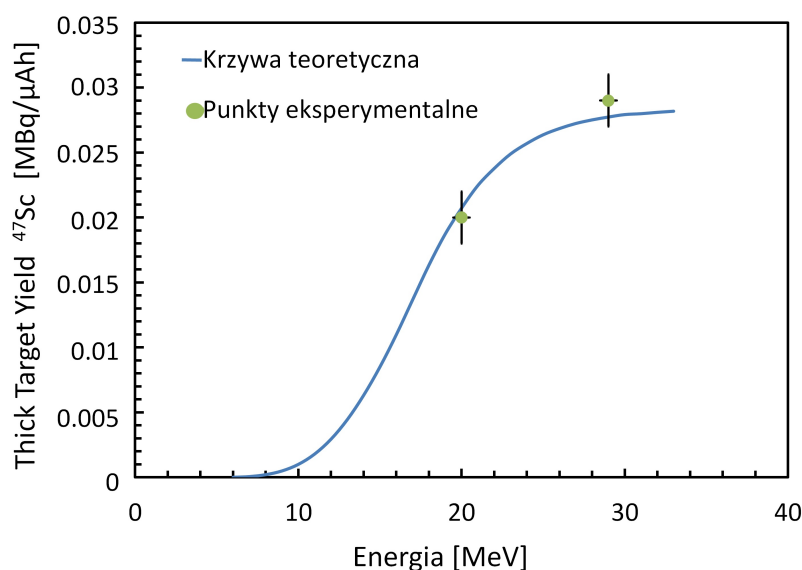
Tarcze $^{nat}\text{CaCO}_3$ aktywowano wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV (grubość tarczy 57 mg/cm^2) oraz o energii $29 \rightarrow 0$ MeV (grubość tarczy 114 mg/cm^2) przez 15 min, przy prądzie wiązki wynoszącym $0.2 \mu\text{A}$. W tabeli 2 przedstawiono eksperymentalne wydajności produkcji TTY ^{47}Sc wytwarzanego w reakcji na grubych tarczach wykonanych z węglanu wapnia. Rysunek 2 prezentuje porównanie otrzymanych wyników eksperymentalnych z przewidywaniami teoretycznymi TTY, wyznaczonymi na podstawie przekrojów czynnych uzyskanych z programu EMPIRE oraz wartości stopping power z programu SRIM. Dla wyższych energii wiązki cząstek alfa uwzględniono również produkcję ^{47}Sc zachodzącą na izotopie ^{46}Ca w naturalnej tarczy (0.004 %) w reakcji $^{46}\text{Ca}(\alpha, 2np)^{47}\text{Sc}$ (Tabela 5.7). Otrzymane eksperymentalne wydajności produkcji ^{47}Sc (TTY) są w dobrej zgodności z przewidywaniami teoretycznymi.

Ponieważ zanieczyszczenia produkowane podczas aktywacji naturalnej tarczy węglanu wapnia są zbyt duże, aby można było zastosować ^{47}Sc do celów medycznych,

Tabela 2 Eksperymentalne wartości TTY oraz SY radioizotopu ^{47}Sc produkowanego w reakcji z izotopami tarcz wykonanych z węglanu wapnia.

Izotop	Forma chemiczna tarczy	Energia wiązki cz. α [MeV]	TTY lub TY [$\text{MBq}/\mu\text{Ah}$]	SY [$\text{MBq}/\mu\text{A}$]	Uwagi*
^{47}Sc	$^{nat}\text{CaCO}_3$	$29 \rightarrow 0$	0.029 ± 0.002	3.4 ± 0.2	M
	$^{nat}\text{CaCO}_3$	$20 \rightarrow 0$	0.020 ± 0.002	2.3 ± 0.2	M
	$^{44}\text{CaCO}_3$ (99.2 %)	$20 \rightarrow 0$	0.95 ± 0.10	110 ± 40	E

*M–pomiar, E–oszacowanie

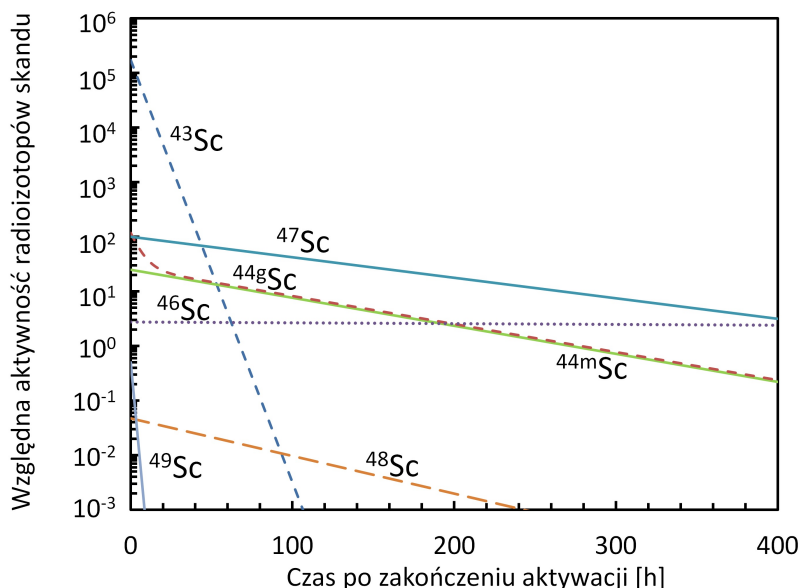


Rysunek 2 Porównanie eksperymentalnych wydajności produkcji TTY radioizotopu ^{47}Sc wytwarzanego podczas aktywacji tarczy $^{nat}\text{CaCO}_3$ z przewidywaniami teoretycznymi, otrzymanymi na podstawie przekrojów czynnych wyznaczonych programem EMPIRE i wartości Stopping Power programem SRIM.

dlatego sprawdzono pod tym względem wysokowzbogacony $^{44}\text{CaCO}_3$ (99.2 %) dostępny na rynku. Wydajność produkcji TTY ^{47}Sc wytwarzanego w wyniku aktywacji tarczy $^{nat}\text{CaCO}_3$ wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV wynosi $0.02 [\text{MBq}/\mu\text{Ah}]$, podczas gdy przy zastosowaniu wysokowzbogaconej tarczy $^{44}\text{CaCO}_3$ wzrasta prawie 50 razy i wynosi $0.95 [\text{MBq}/\mu\text{Ah}]$

Na rys. 3 przedstawiono zmianę w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu po zakończeniu 12 h aktywacji tarczy $^{nat}\text{CaCO}_3$, wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV. Aktywności radioizotopów skandu zostały znormalizowane do aktywności ^{47}Sc (dla którego przyjęto wartość równą 100 w chwili EOB). Największym produkowanym zanieczyszczeniem ^{47}Sc jest radioizotop ^{43}Sc produkowany na izotopie ^{40}Ca , którego w naturalnej tarczy jest najwięcej ok. 97 % (Tabela 5.3). Również izotopy te mają podobne progi reakcji i zakresy energetyczne produkcji (Rys. 5.12). Aktywności radioizotopów ^{48}Sc oraz ^{49}Sc zostały wyznaczone na podstawie przekro-

jów czynnych uzyskanych z programu EMPIRE. Inne produkowane zanieczyszczenia radioizotopowe skandu podczas aktywacji tarczy wapniowej nie zostały przedstawione, ponieważ charakteryzują się czasami półzaniku poniżej 2 min i nie będą miały większego wpływu na dodatkową dawkę obciążającą pacjenta, w czasie podania radiofarmaceutyka.



Rysunek 3 Ewolucja w czasie względnych aktywności radioizotopów skandu powstałych w reakcjach z izotopami tarczy $^{nat}\text{CaCO}_3$, aktywowanej 12 h wiązką cząstek alfa o energii $20 \rightarrow 0$ MeV. Aktywności radioizotopów Sc znormalizowano do aktywności ^{47}Sc .

W tabeli 3 porównano względne aktywności produkowanych zanieczyszczeń radioizotopowych ^{47}Sc , podczas aktywacji naturalnych oraz wysokowzbogaconych tarcz wykonanych z CaCO_3 .

Użycie tarczy $^{44}\text{CaCO}_3$ o wzbogaceniu 99.2 % zmniejsza udział produkcji ^{43}Sc o ponad 6000 razy (Tabela 3) w porównaniu z produkcją podczas aktywacji $^{nat}\text{CaCO}_3$. Pozostałe zanieczyszczenia również ulegają zmniejszeniu. Dla ^{44g}Sc i ^{44m}Sc o ok. 3000 razy. Ponieważ ^{46}Sc produkowany jest na izotopie ^{43}Ca w reakcji (α, p) oraz na izotopie ^{44}Ca w reakcji $(\alpha, np + pn + d)$, zastosowanie wysokowzbogaconego $^{44}\text{CaCO}_3$ nie zmniejsza znacząco produkcji ^{46}Sc . W celu zmniejszenia udziału produkcji długozyciowego ^{46}Sc należy zastosować mniejszą energię wiązki cząstek alfa do aktywacji tarcz. Wówczas dla energii wiązki $16 \rightarrow 0$ MeV zanieczyszczenie ^{46}Sc zmniejsza się o ok. 120 razy. Tym samym spada wydajność produkcji TTY ^{47}Sc . Zanieczyszczenie ^{43}Sc jest nadal duże i wynosi 21.9 w stosunku do aktywności ^{47}Sc w chwili EOB (Tabela 3). Jednak czas półzaniku tego radioizotopu jest krótki ($T_{1/2} = 3.891$ h) w porównaniu ze ^{47}Sc ($T_{1/2} = 3.3492$ d), a jego aktywność 18 h po zakończeniu aktywacji tarczy stanowi tylko 1 % aktywności ^{47}Sc .

Tabela 3 Porównanie względnej aktywności (EOB) radioizotopów skandu powstałych podczas 12 h aktywacji naturalnych i wysokowzbogaconych tarcz $CaCO_3$, dla dwóch energii wiązki cząstek alfa. Aktywności radioizotopów Sc znormalizowano do aktywności ^{47}Sc .

Izotop	20 \rightarrow 0 MeV <i>nat</i>Ca (2.086 %)	20 \rightarrow 0 MeV ^{44}Ca (99.2 %)	16 \rightarrow 0 MeV ^{44}Ca (99.2 %)*
^{47}Sc	100	100	100
^{43}Sc	172100 \pm 510	28.4	21.9
^{44m}Sc	25 \pm 2	0.008	0.0005
^{44g}Sc	117 \pm 7	0.04	0.0003
^{46}Sc	2.75 \pm 0.1	1.3	0.011
$^{48}Sc^{**}$	0.048	0.0024	0.0001
$^{49}Sc^{**}$	0.5	0.026	0.022

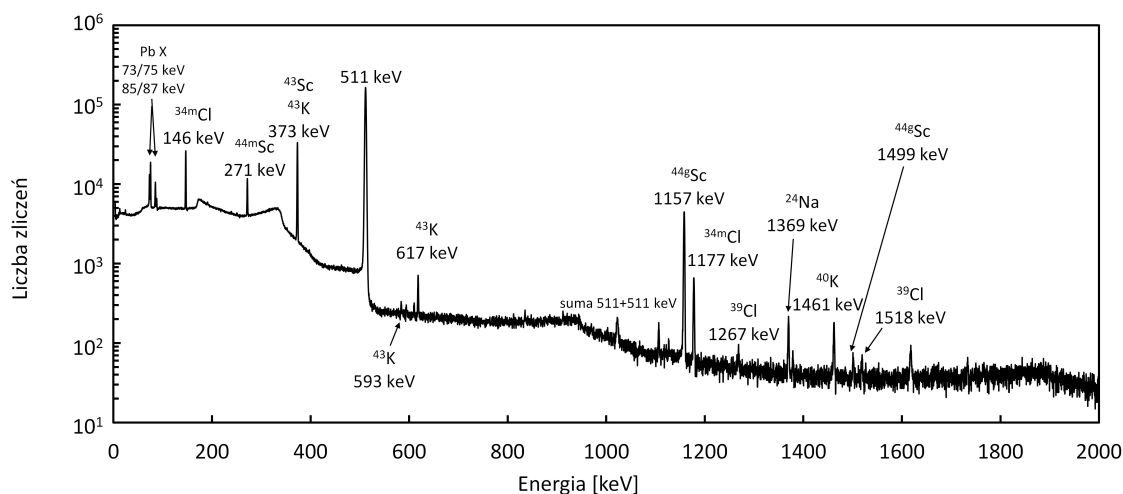
* W obliczeniach uwzględniono wszystkie możliwe kanały, w których produkowane są radioizotopy skandu; obliczenia zostały wykonane przy użyciu przekrojów czynnych z programu EMPIRE,
 ** zanieczyszczenia radioizotopowe wyznaczone przy użyciu przekrojów czynnych z programu EMPIRE

Dyskusja wyników produkcji radioizotopu ^{47}Sc

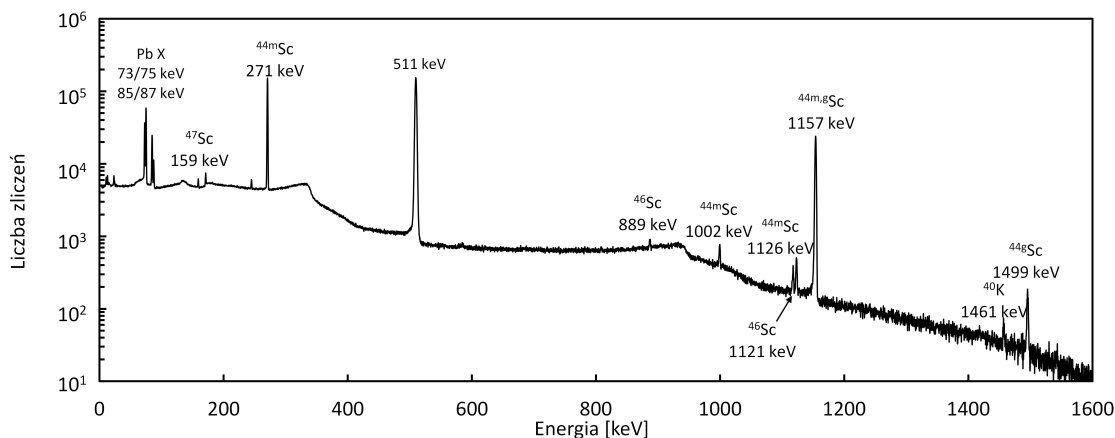
Aktywując 12 h wysokowzbogacone tarcze węglanu wapnia $^{44}CaCO_3$ (99.2 %) wiązką cząstek alfa o energii 20 \rightarrow 0 MeV i prądzie 40 μA można uzyskać ^{47}Sc o aktywności równej 433 MBq, przy jednoczesnym większym udziale zanieczyszczeń długożyciowym ^{46}Sc . Prawie całkowite wyeliminowanie zanieczyszczeń radioizotopem ^{46}Sc możliwe jest przy zastosowaniu takich samych warunków aktywacji tarczy, ale o mniejszej energii wiązki cząstek alfa (16 \rightarrow 0 MeV). Uzyskana aktywność ^{47}Sc w tym przypadku będzie około dwa razy mniejsza.

Uzupełnienia

Widma promieniowania gamma aktywowanych tarcz.

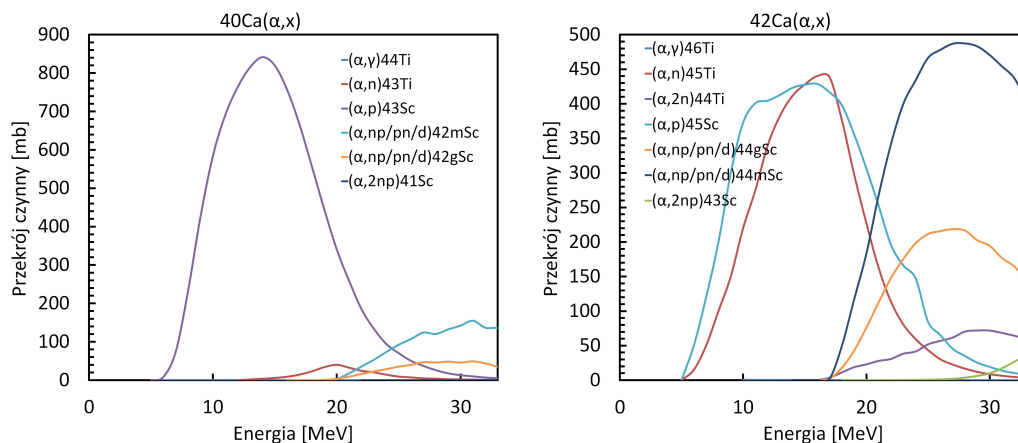


Rysunek 4 Widmo promieniowania gamma tarczy potasowej ^{nat}KCl , aktywowanej 13.6 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 19$ MeV (grubość 52 mg/cm^2) i prądzie 530 nA. Widmo zebrano 1.9 h po zakończeniu aktywacji tarczy. Czas zbierania widma wynosi 0.36 h.

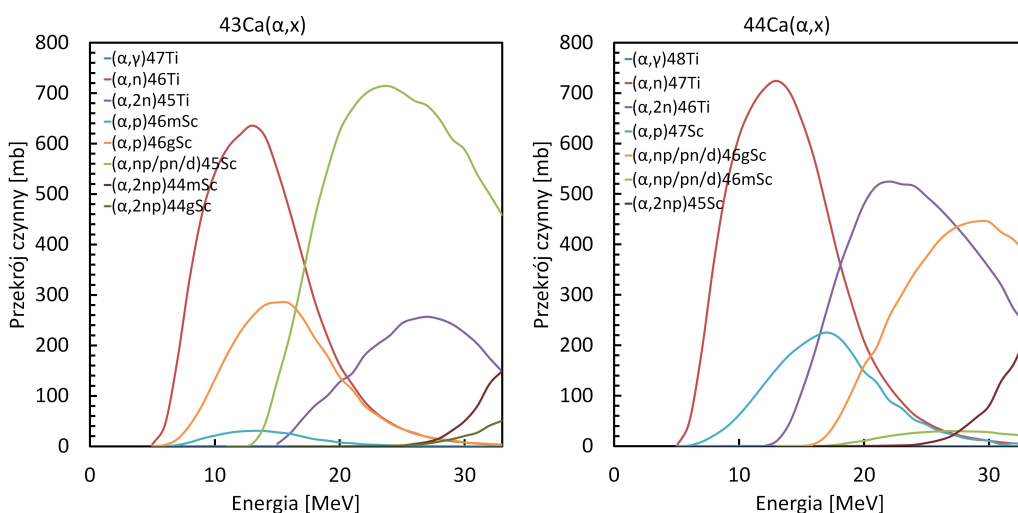


Rysunek 5 Widmo promieniowania gamma tarczy $^{42}\text{CaCO}_3$ o wzbogaceniu 68 %, aktywowanej 0.5 h wiązką cząstek alfa o energii $29 \rightarrow 12$ MeV (grubość 66.7 mg/cm^2) i prądzie 164 nA. Widmo zebrano 9 d po zakończeniu aktywacji tarczy. Czas zbierania widma wynosi 2.5 h

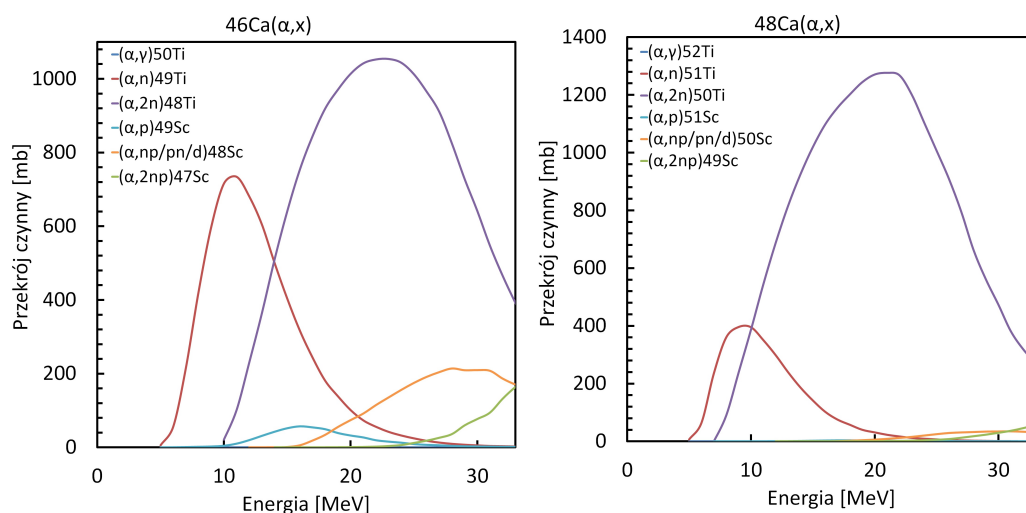
Przekroje czynne izotopów skandu i tytanu powstałych na izotopach wapnia aktywowanych wiązką cząstek alfa.



Rysunek 6 Przekroje czynne radioizotopów skandu i tytanu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami wapnia ^{40}Ca i ^{42}Ca .

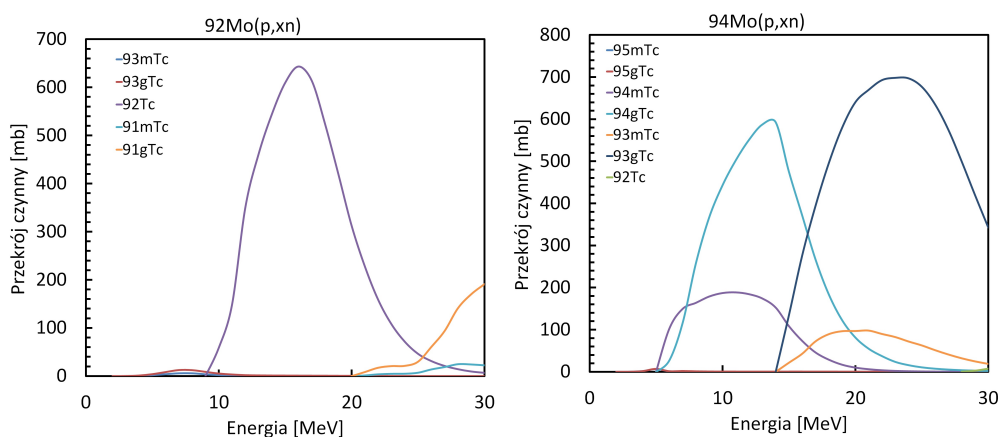


Rysunek 7 Przekroje czynne radioizotopów skandu i tytanu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami wapnia ^{43}Ca i ^{44}Ca .

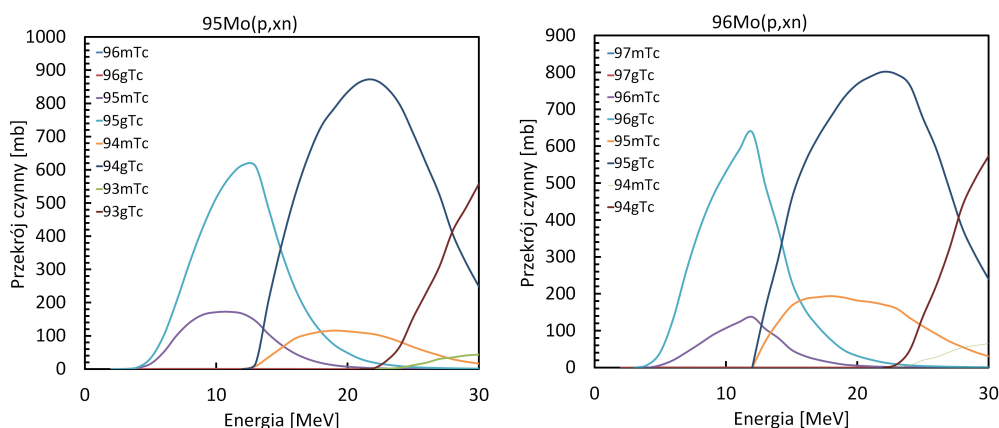


Rysunek 8 Przekroje czynne radioizotopów skandiu i tytanu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami wapnia ^{46}Ca i ^{48}Ca .

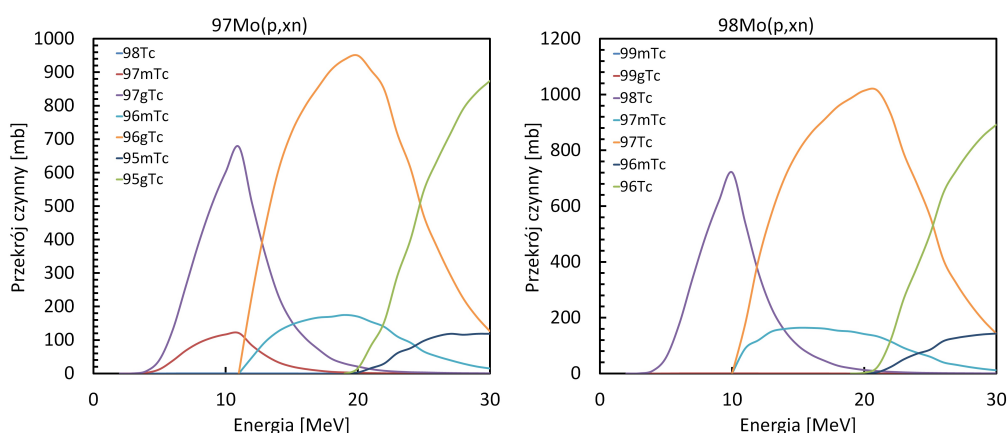
Przekroje czynne izotopów technetu powstałych na izotopach molibdenu aktywowanych wiązką protonów.



Rysunek 9 Przekroje czynne radioizotopów technetu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki protonów z izotopami molibdenu ^{92}Mo i ^{94}Mo .

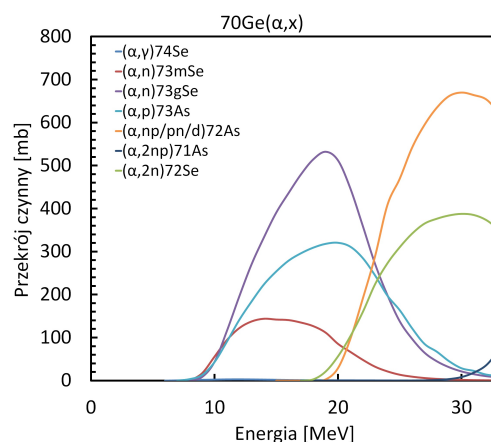


Rysunek 10 Przekroje czynne radioizotopów technetu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki protonów z izotopami molibdenu ^{95}Mo i ^{96}Mo .

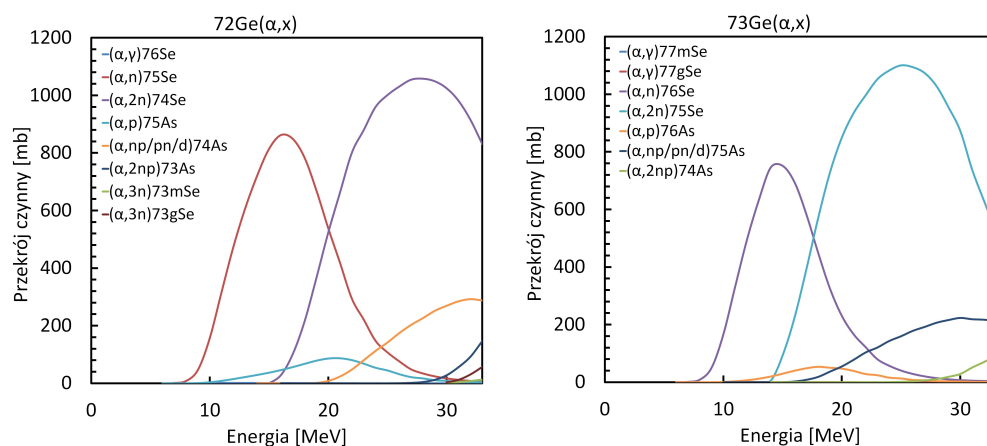


Rysunek 11 Przekroje czynne radioizotopów technetu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki protonów z izotopami molibdenu ^{97}Mo i ^{98}Mo .

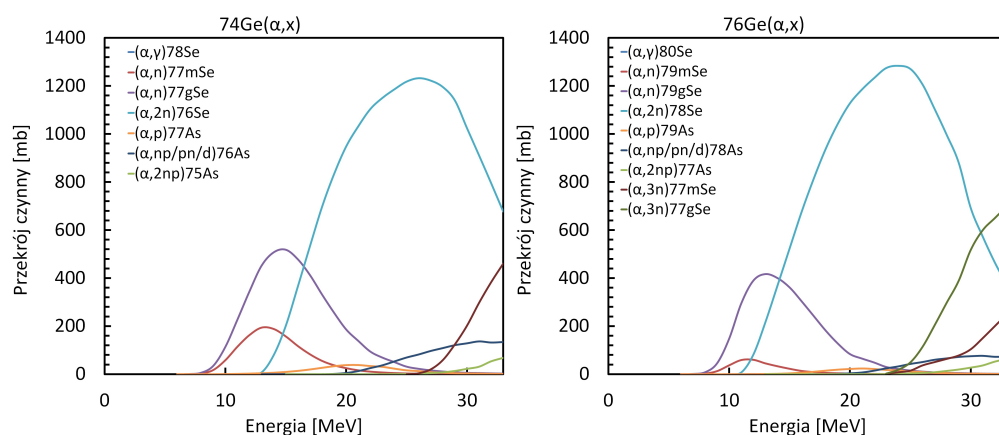
Przekroje czynne izotopów selenu i arsenu powstałych na izotopach germanu aktywowanych wiązką cząstek alfa.



Rysunek 12 Przekroje czynne radioizotopów selenu i arsenu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopem germanu ^{70}Ge .



Rysunek 13 Przekroje czynne radioizotopów selenu i arsenu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami germanu ^{72}Ge i ^{73}Ge .



Rysunek 14 Przekroje czynne radioizotopów selenu i arsenu wyznaczone przy użyciu programu EMPIRE [20], w reakcji wiązki cząstek alfa z izotopami germanu ^{74}Ge i ^{76}Ge .

Tabela 4 Tabela uzupełniająca do str. 89.

Zestawienie parametrów rozpadów jądrowych radioizotopów technetu i niobu użytych do obliczeń [37].

Radioizotop	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	I_γ [%]
^{101}Tc	14.2 min	127.22	2.63
		306.83	89.00
		545.05	5.96
^{97m}Tc	91 d	96.5	0.32
^{96m}Tc	51.5 min	778.22	1.90
		1200.23	1.10
		1237.8	0.013
^{96g}Tc	4.28 d	778.22	99.76
		812.54	82.00
		849.86	98.00
		1126.85	15.20
^{95m}Tc	61 d	204.12	63.20
		582.08	30.0
		835.15	26.6
		1039.26	2.78
^{95g}Tc	20 h	778.22	99.76
		765.79	93.80
		947.676	1.95
		1073.71	3.74
^{94m}Tc	52 min	871.05	94.20
		993.19	2.21
		1522.10	4.50
		1868.68	5.70
^{94g}Tc	293 min	702.67	99.60
		742.3	1.21
		849.74	95.70
		871.05	99.90
^{97}Nb	72.1 min	657.94	98.23
		1024.4	1.09
^{96}Nb	23.35 h	219.08	2.97
		460.04	26.62
		480.71	5.84
		568.87	58.00
		719.56	6.85
		778.22	96.45
		810.33	11.09
		849.93	20.45
		1091.35	48.50
^{95m}Nb	3.61 d	204.12	2.30
		235.69	24.8
^{95g}Nb	34.99 d	765.80	99.81
^{92m}Nb	10.15 d	934.44	99.15